ÉBAUCHE POUR COMMENTAIRES DU PUBLIC

DRAFT FOR PUBLIC COMMENTS

Loi canadienne sur la protection de l'environnement

LISTE DES SUBSTANCES D'INTÉRÊT PRIORITAIRE

RAPPORT D'ÉVALUATION

LA *N*-NITROSODIMÉTHYLAMINE (NDMA)

Environnement Canada
Santé Canada

Octobre 1999

TABLE DES MATIÈRES

Synopsis 6
1.0 INTRODUCTION 9
2.0 RÉSUMÉ DE L'INFORMATION ESSENTIELLE À L'ÉVALUATION DU CARACTÈRE « TOXIQUE » AU SENS DE LA LCPE 14
2.1 Identité et propriétés physico-chimiques 14
2.1.1 Méthodes d'analyse 15
2.2 Caractérisation de la pénétration de la NDMA dans l'environnement 15
2.2.1 Production, usages et importations 15
2.2.2 Sources et rejets 16
2.2.2.1 Sources naturelles 16
2.2.2.2 Sources anthropiques 16
2.3 Caractérisation de l'exposition 18
2.3.1 Devenir dans l'environnement 18
2.3.1.1 Air 18
2.3.1.2 Eau 18
2.3.1.3 Sédiments 19
2.3.1.4 Sols 19
2.3.1.5 Biote 19
2.3.1.6 Distribution dans l'environnement 20
2.3.2 Concentrations dans l'environnement 21
2.3.2.1 Air ambiant 21
2.3.2.2 Air intérieur 21
2.3.2.3 Eau 22
2.3.2.4 Sédiments et sols 24
2.3.2.5 Tissus humains 24
2.3.2.6 Aliments 24
2.3.2.7 Produits de consommation 27
2.4 Caractérisation des effets 30
2.4.1 Écotoxicologie 30
2.4.1.1 Organismes aquatiques 30
2.4.2 Effets atmosphériques abiotiques 31
2.4.3 Animaux expérimentaux et *in vitro* 32
2.4.3.1 Toxicité aiguë 32
2.4.3.2 Toxicité à court terme et toxicité subchronique 32
2.4.3.3 Cancérogénicité 33
2.4.3.4 Génotoxicité 34
2.4.3.5 Toxicité pour la fonction de reproduction et le développement 35
2.4.3.6 Neurotoxicité et effets sur le système immunitaire 36
2.4.3.7 Toxicocinétique et mode d'action 37

2.4.4 Humains 40
3.0 ÉVALUATION PROPOSÉE DU CARACTÈRE « TOXIQUE » AU SENS DE LA LCPE 42
3.1 LCPE 11*a*) : Environnement 42
3.1.1 Paramètres d'évaluation 42
3.1.1.1 Paramètres d'évaluation des rejets dans l'eau 42
3.1.2 Caractérisation du risque pour l'environnement 43
3.1.2.1 Organismes aquatiques 43
3.1.2.2 Discussion de l'incertitude 44
3.2 LCPE 11*b*) : Environnement essentiel pour la vie humaine 45
3.3 LCPE 11*c*) : Santé humaine 45
3.3.1 Exposition estimative de la population 45
3.3.2 Caractérisation du danger 47
3.3.2.1 Cancérogénicité 47
3.3.2.2 Effets non néoplasiques 49
3.3.3 Analyse exposition–réponse 49
3.3.3.1 Cancérogénicité 50
3.3.3.2 Effets non néoplasiques 52
3.3.4 Caractérisation du risque pour la santé humaine 53
3.3.5 Incertitudes et degré de confiance liés à la caractérisation du risque pour la santé humaine 55
3.4 Conclusions proposées 58
3.5 Considérations relatives au suivi (mesures à prendre) 58
4.0 BIBLIOGRAPHIE 61
ANNEXE A : Stratégies de recherche utilisées pour relever les données pertinentes 85

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Propriétés physico-chimiques de la NDMA 14
Tableau 2 : Étude de la cancérogénicité chez les rats mâles 87
Tableau 3 : Étude de la cancérogénicité chez les rats femelles 89
Tableau 4 : Estimations raisonnablement les plus pessimistes de l'absorption journalière de NDMA par le grand public, au Canada 91
Tableau 5 : Données sur la cancérogénicité hépatique chez des rats mâles utilisés pour la modélisation 94
Tableau 6 : Données sur la cancérogénicité hépatique chez des rats femelles utilisés pour la modélisation 95
Tableau 7 : DT_{05} de la NDMA 96

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure chimique de la NDMA 14
Figure 2 : DT_{05} de la NDMA 97

LISTE DES ACRONYMES ET DES ABRÉVIATIONS

ARET	Accélération de la réduction et de l'élimination des toxiques
CAS	*Chemical Abstracts Service*
CE_{50}	concentration efficace médiane
CFC	chlorofluorocarbure, chlorofluorocarbone, chlorofluoroalcane
CL_{50}	concentration létale médiane
DL_{50}	dose létale médiane
DMA	diméthylamine
DT_{05}	dose tumorigène$_{05}$; dose causant une augmentation de 5 % de l'incidence de tumeurs par rapport au niveau de base
IPE	indice du pouvoir d'exposition
K_{oe}	coefficient de partage entre l'octanol et l'eau
kg-m.c.	kilogramme de masse corporelle
LCPE	*Loi canadienne sur la protection de l'environnement*
l.i.c.	limite inférieure de confiance
LSIP	Liste des substances d'intérêt prioritaire
NDMA	*N*-nitrosodiméthylamine
PDO	potentiel de destruction de l'ozone
PCOP	potentiel de création d'ozone photochimique
PRP	potentiel de réchauffement de la planète
VCT	valeur critique de la toxicité
VEE	valeur estimée de l'exposition
VESEO	valeur estimée sans effet observé

Synopsis

La *N*-nitrosodiméthylamine (NDMA) est la plus simple des dialkylnitrosamines (formule moléculaire : $C_2H_6N_2O$). Il n'existe aucun usage industriel ou commercial de la NDMA au Canada. La NDMA qui est rejetée dans l'environnement au Canada est un sous-produit ou un contaminant provenant de diverses industries et des stations municipales d'épuration des eaux usées. Les rejets de NDMA proviennent essentiellement de la fabrication de pesticides, de pneus de caoutchouc, d'alkylamines et de colorants. La NDMA a aussi été décelée dans l'eau potable et dans les gaz d'échappement des véhicules automobiles. Des sources de rejets de NDMA peuvent être présentes partout au Canada, mais ce n'est qu'en Ontario que les rejets ont été quantifiés. La NDMA peut aussi se former naturellement dans l'air, l'eau et le sol par des procédés chimiques, photochimiques et biologiques.

La photolyse constitue la principale voie d'élimination de la NDMA des eaux de surface, de l'air et du sol. Cependant, dans les eaux de surface où la concentration en matières organiques et en matières en suspension est élevée, la photodégradation se fait beaucoup plus lentement. Dans les eaux souterraines et le sol, la biodégradation constitue la principale voie d'élimination. Il est peu probable que la NDMA soit transportée sur de longues distances dans l'air ou qu'elle se répartisse dans le sol et les sédiments. En raison de sa solubilité et de son faible coefficient de partage, la NDMA peut être lixiviée dans l'eau souterraine et y demeurer. Elle est métabolisée et ne s'accumule pas dans les organismes vivants. En général, la NDMA n'est pas décelable dans les eaux de surface, sauf dans les cas de contamination localisée provenant d'emplacements industriels, où des concentrations atteignant 0,266 µg/L ont été mesurées dans les effluents au point de rejet.

Il existe des données sur la toxicité aiguë et chronique de cette substance sur les organismes aquatiques; son effet toxique le plus sensible a été une réduction de la croissance des algues à une concentration de 4 000 µg/L. Les concentrations de NDMA qui ont été mesurées dans les eaux de surface canadiennes sont inférieures au seuil d'effets nocifs estimé pour les organismes aquatiques. Il n'existe aucune donnée sur les concentrations de NDMA dans les sédiments ou le sol au Canada. La NDMA n'intervient pas dans le processus de destruction de l'ozone stratosphérique et contribue peu aux changements climatiques ou à la formation photochimique du smog.

La NDMA n'a pas été décelée dans l'air ambiant, sauf à proximité d'emplacements industriels, lors de petites enquêtes réalisées dans plusieurs villes du sud de l'Ontario. De faibles concentrations de NDMA ont été mesurées dans l'eau potable en Ontario, sa présence étant ici attribuée à la contamination de l'eau souterraine par des effluents industriels et à la formation de NDMA dans les usines de traitement de l'eau. La présence de NDMA a aussi été décelée dans certains aliments au Canada, le plus souvent dans la bière, les viandes salaisonnées et les produits du poisson, de même que dans certains fromages. Les taux de NDMA dans ces aliments ont toutefois diminué au cours des dernières années, à la suite des modifications qui ont été apportées aux techniques de transformation des aliments, notamment en vertu de la *Loi canadienne sur les aliments et drogues* et de ses règlements d'application.

D'après les études en laboratoire au cours desquelles des doses relativement faibles ont provoqué la formation de tumeurs chez toutes les espèces, la NDMA est clairement cancérogène et il est très probable que cette substance exerce son pouvoir tumorigène en interagissant directement sur le matériel génétique. Sur le plan qualitatif, le métabolisme de la NDMA semble être similaire chez les humains et les animaux; aussi considère-t-on très probable que la NDMA soit également cancérogène pour les humains, peut-être à des doses d'exposition relativement faibles.

À la lumière de l'information disponible, il semble que la NDMA ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité ou une concentration ou dans des conditions ayant ou de nature à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou à mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie humaine. Cependant, on considère que la NDMA pénètre dans l'environnement en une quantité ou une concentration ou dans des conditions constituant ou de nature à constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaine. En conséquence, il est proposé de considérer la NDMA comme « toxique » au sens de l'article 11 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (LCPE).

Bien qu'un certain nombre de mesures aient déjà été prises pour limiter l'exposition de la population générale du Canada à la NDMA dans les aliments, les cosmétiques et les produits de consommation, on ne possède pas de données récentes sur la concentration de NDMA dans les produits alimentaires ou les produits de caoutchouc vendus au Canada, autres que les tétines des biberons et les suces. Qui plus est, à l'exception des activités de surveillance qui ont été menées en Ontario au début des années 90, on ignore en grande partie le risque d'exposition à la NDMA qui existe au Canada, à proximité des sources ponctuelles; les participants au programme volontaire d'Accélération de la réduction et de l'élimination des toxiques (ARET) se sont toutefois engagés à réduire les émissions totales de NDMA, de 6 000 g en 1993 à 87 g d'ici l'an 2000.

Il semble justifié de poursuivre la surveillance des taux de nitrosamines (incluant la NDMA) dans les produits alimentaires canadiens, afin de vérifier si ces taux ont diminué. La détermination de la présence potentielle de nitrosamines (y compris la NDMA) dans les produits de caoutchouc autres que les tétines de biberons et les suces pourrait elle aussi être justifiée, en particulier dans le cas des produits susceptibles d'entrer en contact avec de jeunes enfants (qui ont tendance à tout mettre dans leur bouche).

Compte tenu du caractère limité de l'information disponible provenant des enquêtes de surveillance à court terme de l'air ambiant et de l'eau à proximité d'installations industrielles, on considère qu'il faut accorder une priorité élevée à l'étude des options visant à réduire l'exposition à la NDMA à proximité de ces sources ponctuelles. En conséquence, il est recommandé de pousser plus loin l'étude de l'ampleur de l'exposition des populations à proximité des sources ponctuelles, afin d'étayer les mesures de gestion du risque.

Il est également recommandé d'optimiser les méthodes de traitement de l'eau potable, afin de réduire au minimum la formation de NDMA. Il convient notamment d'examiner la pertinence de l'utilisation d'un coagulant précis -- le prémélange polyamine/alun -- pour le traitement de l'eau, lequel a été mis en cause dans la contamination de l'eau potable par la NDMA en Ontario.

Comme la NDMA peut être libérée directement dans l'environnement par l'application de certains pesticides, il faudrait également continuer de surveiller les taux de cette nitrosamine dans les produits réglementés en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires*. Les activités de surveillance menées par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire indiquent que la norme d'examen (1 µg/g) est rarement dépassée.

Enfin, comme il est pratique courante au Canada d'épandre des boues d'épuration sur les terres agricoles, et compte tenu du risque d'assimilation par les végétaux, il est recommandé de surveiller les concentrations de NDMA dans ces boues, afin de déterminer dans quelle mesure cette pratique peut contribuer à l'exposition des organismes humains et autres.

Comme il est probable que la NDMA soit cancérogène pour les humains à des niveaux d'exposition relativement faibles, et qu'il n'existe à l'heure actuelle aucune utilisation commerciale de cette substance au Canada, il est recommandé d'interdire la fabrication, l'importation et l'utilisation de la NDMA afin d'en prévenir l'introduction sur le marché canadien.

1.0 INTRODUCTION

La *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (LCPE) exige des ministres fédéraux de l'Environnement et de la Santé qu'ils préparent et publient une liste des substances d'intérêt prioritaire (LSIP identifiant les substances chimiques, les groupes de substances chimiques, les effluents et les déchets, qui peuvent être nocifs pour l'environnement ou constituer un danger pour la santé humaine. La Loi exige également des deux ministres qu'ils évaluent ces substances et qu'ils déterminent si elles sont « toxiques » au sens de l'article 11 de la Loi :

> [...] est toxique toute substance qui pénètre ou peut pénétrer dans l'environnement en une quantité ou une concentration ou dans des conditions de nature à
> *a*) avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement;
> *b*) mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie humaine;
> *c*) constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaine.

Les substances dont l'évaluation révèle la toxicité au sens de l'article 11 peuvent être inscrites dans l'annexe I de la Loi, et on peut envisager, à leur égard, d'éventuelles mesures de gestion du risque, par exemple un règlement, des lignes directrices ou des codes de pratiques, pour en régir le cycle de vie (de la recherche-développement à l'élimination finale en passant par la fabrication, l'utilisation, l'entreposage et le transport).

D'après l'analyse initiale de l'information facilement accessible, les motifs d'évaluation de la NDMA fournis par la Commission consultative d'experts auprès des ministres sur la deuxième liste de substances d'intérêt prioritaire (Commission consultative, 1995) étaient les suivants :

> La NDMA est utilisée pour la fabrication du caoutchouc et par l'industrie des produits chimiques organiques. Le grand public y est exposé : air ambiant; aliments (y compris la bière, les viandes de salaison, le poisson et les fromages); fumée de tabac et tabac à mâcher; cosmétiques (y compris les shampoings, les revitalisants et les mousses de bain pour enfants); intérieur des voitures (garnitures et produits de caoutchouc); produits ménagers divers. Des mesures ont déjà été prises pour minimiser l'exposition à ce puissant cancérogène dans certaines sources précises, dont les aliments, les cosmétiques, les pesticides et les tétines de caoutchouc. Mais l'exposition potentielle aux concentrations atmosphériques de cette substance suscite des craintes pour la santé publique. En outre, la plupart des évaluations déjà effectuées n'ont pas tenu compte de l'exposition totale du public résultant de toutes les sources. Une évaluation est requise pour déterminer l'ampleur de l'exposition et les risques connexes pour la santé et l'environnement au Canada.

On peut obtenir dans des documents connexes des descriptions des méthodes utilisées pour évaluer les effets des substances d'intérêt prioritaire sur l'environnement et la santé humaine. Un document intitulé « Évaluation environnementale des substances d'intérêt prioritaire conformément à la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*, Guide, version 1.0, mars 1997 » (Environnement Canada, 1997a) a été publié pour servir de guide à l'évaluation environnementale des substances d'intérêt prioritaire au Canada. On peut acheter ce document en le commandant des :

Publications sur la protection de l'environnement
Direction générale de l'avancement des technologies environnementales
Environnement Canada

Ottawa (Ontario)
K1A 0H3

On peut également l'obtenir par Internet à l'adresse www.ec.gc.ca/cceb1/fre/psap.htm sous le titre de « Guide technique ».

La démarche suivie pour évaluer les effets sur la santé humaine est exposée dans la publication de la Direction de l'hygiène du milieu intitulée « *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* -- L'évaluation du risque à la santé humaine des substances d'intérêt prioritaire » (Santé Canada, 1994), qu'on peut obtenir auprès du :

Centre d'hygiène du milieu
Pièce 104
Santé Canada
Pré Tunney
Ottawa (Ontario)
K1A 0L2

ou par les sites Web des publications de la Direction de l'hygiène du milieu (www.hc-sc.gc.ca/ehp/dhm/catalogue/dpc.htm). La méthode est également décrite dans un article publié dans le *Journal of Environmental Science and Health - Environmental Carcinogenesis & Ecotoxicology Reviews* (Meek *et al.*, 1994). À remarquer que la démarche décrite dans cet article a évolué et comporte maintenant des faits récents relativement aux méthodes d'évaluation du risque qui sont décrits sur la page Web de la Division des substances environnementales (www.hc-sc.gc.ca/ehp/dhm/dpc/contaminants_env/pesip/pesip.htm) et qui seront abordés dans des éditions futures du document sur la méthode d'évaluation des effets sur la santé humaine.

Les stratégies de recherche employées pour localiser les données utiles à l'évaluation des effets potentiels sur l'environnement (antérieures à août 1998) et sur la santé humaine (antérieures à août 1999) sont présentées dans l'annexe A. Au besoin, des articles de synthèse ont été consultés. Cependant, toutes les études originales formant la base de la détermination du caractère toxique ou non de la NDMA, au sens de la LCPE, ont été soumises à l'évaluation critique du personnel d'Environnement Canada (pénétration dans l'environnement, exposition, effets environnementaux) et de Santé Canada (exposition des humains, effets sur la santé humaine).

La presque totalité de l'information sur l'environnement a été incorporée au rapport d'évaluation, ce qui explique qu'aucune documentation complémentaire n'a été préparée pour l'évaluation environnementale de la NDMA. Les sections du rapport d'évaluation qui portent sur l'évaluation environnementale de la NDMA ont été préparées par les membres suivants du Groupe-ressource environnementale créé par Environnement Canada pour appuyer l'évaluation environnementale de la NDMA :

H. Atkinson, Environnement Canada

V. Taguchi, ministère de l'Environnement de l'Ontario
W. Windle, Environnement Canada

Les autres membres du Groupe-ressource environnementale qui ont examiné le document et pris part aux discussions sont :

S. Abernethy, ministère de l'Environnement de l'Ontario
T. Boose, *Uniroyal Chemical Ltd.*
R. Breton, Environnement Canada
N. Bunce, Université de Guelph
T. Edmonds, ministère de l'Environnement de l'Ontario
T. Leah, Environnement Canada
F. Onuska, Environnement Canada
B. Patel, *Chinook Group*
G. Rutherford, ministère de l'Environnement de l'Ontario

Les sections du rapport d'évaluation qui ont trait à l'environnement ont également été passées en revue par les personnes suivantes : R. Chénier (Environnement Canada), J. Ballantine (Santé Canada), A. McLarty (ministère de l'Environnement de l'Ontario), E. McBean et J. Kochany (Conestoga-Rovers & Associates) et D. Carlisle (Brez-Carlisle Inc.). Il importe également de remercier le personnel suivant du ministère de l'Environnement de l'Ontario pour son assistance : L. MacDonnell, B. Birmingham, G. Rutherford, R. Angelow, D. Spry et S. Abernethy.

La documentation complémentaire et les sections du présent rapport d'évaluation qui portent sur la santé ont été préparées par les employés suivants de Santé Canada, lesquels se sont inspirés en partie de l'information de base compilée par *BIBRA Toxicology International* (1997, 1998) :

R. Beauchamp
K. Byrne
R.G. Liteplo
M.E. Meek
M. Walker

Enfin, afin de s'assurer principalement de la pertinence de la couverture, les sections de la documentation complémentaire portant sur la santé humaine ont été examinées à l'externe par B. Birmingham (ministère de l'Environnement de l'Ontario) et R. Brecher (Globaltox International Consultants, Inc.).

L'exactitude des données déclarées, la pertinence de la couverture et le caractère défendable des conclusions formulées en ce qui a trait à la caractérisation du risque et à l'analyse de la relation dose-réponse ont été examinées par un comité constitué des membres suivants, qui ont été convoqués

par l'organisme *Toxicology Excellence for Risk Assessment* (TERA) le 12 août 1999, à Ottawa (Ontario) :

M. Bogdanffy, *DuPont Haskel Laboratory*
J. Christopher, California Environmental Protection Agency
M. Dourson, TERA
S. Felter, *Procter & Gamble*
J. Mandel, *Exponent*
R. Rudel, *Silent Spring Institute*
V. Walker, *New York State Department of Health*

Les sections du rapport d'évaluation ayant trait à la santé ont été examinées et approuvées par l'assemblée de la Gestion des risques de la Direction générale de la protection de la santé (Santé Canada).

L'ensemble du rapport d'évaluation a été révisé et approuvé par le Comité de gestion de la LCPE d'Environnement Canada et de Santé Canada.

Le texte du rapport a été construit de façon à aborder en premier lieu les effets sur l'environnement [qui sont utiles à la détermination du caractère « toxique » de la substance au sens des alinéas 11*a*) et *b*)], puis les effets sur la santé humaine [utiles à la détermination du caractère « toxique » au sens de l'alinéa 11*c*)].

On peut obtenir un exemplaire du présent rapport d'évaluation, sur demande, à :

L'Informathèque
Environnement Canada
Rez-de-chaussée, Place Vincent-Massey
351, boul. St-Joseph
Hull (Québec)
K1A 0H3

ou sur Internet à l'adresse suivante :
www.ec.gc/cceb1/fre/public/index_f.html

On peut obtenir la documentation complémentaire inédite qui traite des effets de la NDMA sur la santé et qui comporte des renseignements additionnels, en s'adressant au :

Centre d'hygiène du milieu
Pièce 104
Santé Canada
Pré Tunney

Ottawa (Ontario)
K1A 0L2

2.0 RÉSUMÉ DE L'INFORMATION ESSENTIELLE À L'ÉVALUATION DU CARACTÈRE « TOXIQUE » AU SENS DE LA LCPE

2.1 Identité et propriétés physico-chimiques

La *N*-nitrosodiméthylamine, ou NDMA, est la plus simple des dialkylnitrosamines; sa formule moléculaire est $C_2H_6N_2O$ et sa masse moléculaire est de 74,08 g/mole (ATSDR, 1989) (figure 1). La NDMA appartient à une catégorie de produits chimiques connus sous le nom de composés *N*-nitroso (qui se caractérisent par la présence du groupement fonctionnel *N*-nitroso (–N–N=O)), ainsi qu'à la famille des nitrosamines qui possèdent en plus une fonction amine ($–NR_2$, où R est H ou un groupe alkyle). La NDMA est également connue sous les noms de diméthylnitrosamine, diméthylnitrosoamine, *N*,*N*-diméthylnitrosamine, *N*-méthyl-*N*-nitrosométhanamine, *N*-nitroso-*N*,*N*-diméthylamine, DMN et DMNA. La NDMA porte le numéro de registre CAS (*Chemical Abstracts Service*) 62-75-9.

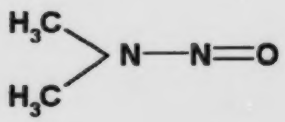


Figure 1 : Structure chimique de la NDMA

La NDMA est un liquide jaune et huileux, volatil et combustible, sensible à la dégradation photolytique causée par son absorption de rayons ultraviolets (Sax et Lewis, 1987). Les propriétés physico-chimiques de la NDMA, qui ont une incidence sur son devenir dans l'environnement, sont présentées au tableau 1. Le facteur de conversion de la NDMA dans l'air est : 1 ppm = 3,08 mg/m^3.

Tableau 1 : Propriétés physico-chimiques de la NDMA

Propriété physico-chimique	**Valeur** [1]
Point de fusion (°C)	–50
Point d'ébullition (°C)	151–154
Log K_{oe}	–0,57
Tension de vapeur	1 080 Pa (25 °C)
Constante de la loi d'Henry	3,34 Pa·m^3/mole (25 °C)
Solubilité	miscible

[1] Inclut les valeurs expérimentales et calculées, citées dans Callahan *et al.*, 1979; Clayton et Clayton, 1981; ATSDR, 1989; Budavari *et al.*, 1989; MEO, 1991; DMER et AEL,1996.

2.1.1 Méthodes d'analyse

L'analyse de la NDMA comporte une phase de concentration, suivie de l'étape de séparation des composantes de l'extrait par chromatographie, puis de la détection de la *N*-nitrosamine. La première étape, celle de la concentration, se fait par extraction liquide–liquide et extraction liquide-solide. La séparation par chromatographie a été faite presque exclusivement par chromatographie en phase gazeuse. Enfin, divers appareils ont été utilisés pour la détection de la NDMA, entre autres le détecteur à ionisation de flamme (Nikaido *et al.*, 1977), des détecteurs thermioniques (U.S. EPA, 1984), le détecteur à conductibilité électrolytique Hall fonctionnant en mode réducteur (von Rappard *et al.*, 1976; U.S. EPA, 1984), l'analyseur d'énergie thermique ou détecteur d'azote à chimiluminescence (Fine *et al.*, 1975; Fine et Rounbehler, 1976; Webb *et al.*, 1979; Kimoto *et al.*, 1981; Parees et Prescott, 1981; Sen et Seaman, 1981a; Sen *et al.*, 1994; Tomkins *et al.*, 1995; Tomkins et Griest, 1996) et le spectromètre de masse. Parmi les méthodes de spectrométrie de masse utilisées, mentionnons la spectrométrie de masse à basse résolution par ionisation (Sen *et al.*, 1994), la spectrométrie de masse à haute résolution (Taguchi *et al.*, 1994; Jenkins *et al.*, 1995), la spectrométrie de masse en tandem par ionisation chimique avec un spectromètre par piégeage ionique (Plomley *et al.*, 1994) et la spectrométrie de masse à temps de vol par ionisation laser (Opsal et Reilly, 1986). La chromatographie en phase liquide a aussi été utilisée conjointement avec un réacteur de photolyse et la spectrométrie de masse (ionisation par électronébulisation) (Volmer *et al.*, 1996). Les limites de détection varient de 0,150 µg/L avec les détecteurs thermioniques (U.S. EPA, 1984) à 0,002 µg/L au moyen d'un chromatographe en phase gazeuse couplé à un analyseur d'énergie thermique (Kimoto *et al.*, 1981; Tomkins *et al.*, 1995; Tomkins et Griest, 1996) et à 0,001 µg/L avec un chromatographe en phase gazeuse couplé à un spectromètre de masse à haute résolution (Taguchi *et al.*, 1994; Jenkins *et al.*, 1995). Des limites de détection comparables peuvent être obtenues par spectrométrie de masse en tandem par ionisation chimique au moyen d'un spectromètre par piégeage d'ions (Plomley *et al.*, 1994).

2.2 Caractérisation de la pénétration de la NDMA dans l'environnement

2.2.1 Production, usages et importations

Il n'existe aucun usage industriel ou commercial de la NDMA au Canada. La NDMA n'est pas importée au Canada et ne figure pas sur la Liste intérieure des substances (Environnement Canada, 1996a). Par le passé, la NDMA a été utilisée au Canada et dans d'autres pays comme substance ignifuge dans la fabrication de produits en caoutchouc, ainsi que par l'industrie chimique organique comme produit intermédiaire, catalyseur, antioxydant, additif pour lubrifiants et plastifiant pour copolymères (ATSDR, 1989; Budavari *et al.*, 1989).

2.2.2 Sources et rejets

2.2.2.1 Sources naturelles

La NDMA peut se former lors de réactions biologiques, chimiques ou photochimiques (Ayanaba et Alexander, 1974). Elle peut se former dans l'eau, l'air et le sol, à la suite d'une réaction chimique entre des précurseurs très répandus à l'état naturel, classés comme substrats nitrosables (amines secondaires) ou agents de nitrosation (nitrites) (MEO, 1998a). À titre d'exemple, il peut y avoir formation nocturne de NDMA dans l'air, à la suite d'une réaction atmosphérique entre la diméthylamine (DMA) et des oxydes d'azote (Cohen et Bachman, 1978). Les bactéries dans le sol provenant de divers précurseurs, comme les nitrates, les nitrites et les amines, peuvent aussi synthétiser la NDMA (ATSDR, 1989). Les précurseurs de la NDMA sont très répandus dans l'environnement; on en retrouve dans les végétaux, le poisson, les algues, l'urine et les fèces (Ayanaba et Alexander, 1974).

2.2.2.2 Sources anthropiques

La NDMA est un sous-produit de procédés industriels qui utilisent des amines et des nitrites à différents pH. Sa formation est accidentelle et elle survient durant des procédés industriels, lorsque des alkylamines, principalement la DMA et la triméthylamine, viennent en contact et réagissent avec des oxydes d'azote, de l'acide nitreux ou des sels sous forme de nitrites, ou lorsqu'il y a trans-nitrosation par des composés nitrés ou nitreux (ATSDR, 1989). La NDMA peut donc être présente dans les rejets de diverses industries, notamment celles de la fabrication de caoutchouc, du tannage du cuir, de la fabrication de pesticides, de la transformation des aliments, des fonderies et de la fabrication de teintures, et se retrouver ainsi dans les effluents des stations d'épuration des eaux usées. Presque tous les rejets dans l'environnement canadien le sont dans l'eau. En 1992, l'Ontario a introduit une limite réglementaire pour les effluents, laquelle a ultérieurement été réduite à 200 ng/L après que la NDMA eut été décelée dans des eaux souterraines à Elmira; ces eaux avaient été contaminées par les effluents d'une usine de produits chimiques (Jenkins *et al.*, 1995).

La NDMA peut aussi se former durant le traitement de l'eau potable (MEO, 1994a) et elle a été décelée dans les émissions des gaz d'échappement des véhicules à moteur diesel (Goff *et al.*, 1980).

La NDMA peut se former directement dans les eaux d'égout, sous l'effet de la transformation biologique et chimique des alkylamines en présence de nitrites (Ayanaba et Alexander, 1974; ATSDR, 1989). Elle peut également être libérée dans l'environnement, à la suite de l'épandage sur le sol de boues d'épuration contenant ce composé (Pancholy, 1978; McBean, 1999).

Le précurseur de la NDMA (la DMA) et les nitrites peuvent pénétrer dans les eaux de surface à partir des eaux de ruissellement agricoles (Taguchi, 1998). Dans les stations d'épuration de

l'eau utilisant un procédé de chloration (p. ex., l'hypochlorite de sodium), il y aura production de NDMA à partir de ces précurseurs (Jobb *et al.*, 1993; Graham *et al.*, 1996). Le traitement par rayons ultraviolets peut décomposer la NDMA en DMA (Jobb *et al.*, 1994). Cependant, il peut y avoir génération ou régénération de NDMA à partir de la DMA, à l'intérieur des systèmes de distribution où s'effectue une postchloration (Taguchi, 1998). De plus, certains échantillons d'eau potable traitée continuent de générer de la NDMA durant leur entreposage, même au réfrigérateur à une température de 4 °C, à cause de la présence de précurseurs et de chlore résiduel. Ces échantillons sont considérés comme « réactifs » et sont habituellement analysés dans les 3 jours (MEO, 1994b).

Dans le cadre de l'enquête menée en vertu de l'article 16 de la LCPE, seulement deux entreprises ont déclaré des rejets de NDMA dans l'environnement (Environnement Canada, 1997b). En 1996, une grande usine de produits chimiques a rejeté 29 g de NDMA dans les eaux usées se déversant dans la rivière St. Clair. On s'attend toutefois à ce que cette quantité diminue, puisque l'usine a installé une station d'épuration des eaux usées au début de 1998. Un deuxième grand fabricant de produits chimiques a rejeté 4 g de NDMA dans Canagagigue Creek, en 1997. En 1994, 15 g de NDMA avaient été libérés par la cheminée du four de cette même usine. Les autres entreprises ont déclaré des rejets de NDMA dans leurs effluents se déversant directement dans la station locale d'épuration, dans des quantités variant de non quantifiables à 3 000 g.

Lors d'une enquête à participation volontaire sur les substances de la LSIP2, trois entreprises canadiennes ont déclaré des rejets de NDMA durant leur procédé de fabrication, en 1993 (Environnement Canada, 1996b). Aucune information sur les charges ou les concentrations n'a toutefois été fournie par les entreprises. Il convient par ailleurs de noter que les participants au programme volontaire d'Accélération de la réduction et de l'élimination des toxiques (ARET) se sont engagés à réduire les émissions totales de NDMA dans tous les milieux, de 6 000 g en 1993 à 87 g d'ici l'an 2000 (Secrétariat ARET, 1998).

La NDMA peut aussi être libérée dans l'environnement à la suite de l'utilisation de certains pesticides contaminés par ce composé (Pancholy, 1978). La NDMA est en effet présente dans divers pesticides de qualité technique et d'usage commercial, utilisés en agriculture, dans les hôpitaux et à domicile, par suite de sa formation durant la fabrication ou l'entreposage du pesticide. Les matières actives suivantes des pesticides peuvent contenir de la NDMA comme microcontaminant : formulation de bromacil contenant de la DMA; formulation de bénazoline contenant de la DMA (aucun produit antiparasitaire homologué; homologation cessée depuis le 31 décembre 1995); formulation de DMA de 2,4-D; formulation de dicamba contenant de la DMA; formulation de MCPA contenant de la DMA et formulation de mécoprop avec DMA (Ballantine, 1997; Smith, 1999). Les questions relatives à la contamination des pesticides relèvent de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de son règlement d'application.

Depuis 1990, les laboratoires de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire ont, dans le cadre du programme sur les microcontaminants, analysé plus de 100 échantillons de produits du

commerce (sel de DMA des herbicides de phénoxy) potentiellement contaminés par la NDMA. La NDMA a été décelée dans 49 % de ces échantillons, dans une concentration moyenne de 0,44 µg/g. Seulement six échantillons contenaient de la NDMA dans des concentrations supérieures à la norme d'examen non réglementaire établie par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (tolérance maximale), qui est de 1,0 µg/g; ces concentrations variaient entre 1,02 et 2,32 µg/g. Les concentrations de NDMA dans les pesticides ont diminué au fil des ans et cette norme est rarement dépassée (Moore, 1999). En 1994, environ un million de kilogrammes d'herbicides phénoxy d'usage commercial, contenant de la DMA, ont été épandus dans l'environnement terrestre du Canada (Moore, 1999). Sur la base de la concentration moyenne de NDMA indiquée précédemment et de l'estimation du pourcentage de détection, on a calculé qu'environ 200 g de NDMA ont pu être libérés dans l'environnement par suite de l'utilisation de ces herbicides.

2.3 Caractérisation de l'exposition

2.3.1 Devenir dans l'environnement

2.3.1.1 Air

La NDMA a une faible tension de vapeur (1 080 Pa à 25 °C) et il est peu probable que la NDMA, émise ou formée dans l'air, soit adsorbée sur des particules en suspension dans l'air. On s'attend donc à ce que ce composé existe presque entièrement sous forme de vapeur. Le jour, la NDMA se dégrade rapidement sous l'effet de la photolyse directe, pour former de la diméthylnitramine. La demi-vie photolytique de la vapeur de NDMA exposée à la lumière du soleil se situe entre 0,5 et 1,0 heure (Hanst *et al.*, 1977). La demi-vie fondée sur la réaction avec des radicaux hydroxyles varie entre 25,4 et 254 heures dans l'air (Atkinson, 1985). Pour évaluer la distribution de la NDMA dans l'environnement, DMER et AEL (1996) ont choisi une demi-vie moyenne de cinq heures dans l'air (voir la section 2.3.1.6). La brève demi-vie de la NDMA dans l'air laisse croire que ce composé n'est pas persistant dans ce milieu.

2.3.1.2 Eau

Comme la NDMA est miscible dans l'eau et qu'elle a une faible tension de vapeur et un faible coefficient de partage entre l'octanol et l'eau (log K_{oe} : –0,57), elle risque peu de s'accumuler dans les organismes vivants, de se fixer à des particules ou de se volatiliser en quantités appréciables (Thomas, 1982; ATSDR, 1989; MEO, 1991). L'oxydation, l'hydrolyse, la biotransformation et la biodégradation ne sont pas des phénomènes qui influent de façon significative sur le devenir de la NDMA dans les eaux lacustres (Tate et Alexander, 1975), et la photodégradation est le principal procédé d'élimination de la NDMA de l'environnement aquatique. Cependant, l'efficacité de l'élimination de la NDMA dépend des caractéristiques du milieu aquatique en question. En général, la photodégradation de la NDMA se fait beaucoup plus lentement dans les eaux ayant une forte concentration de substances organiques et de matières en suspension que dans les eaux claires. Le taux de dégradation par photolyse peut aussi être sensiblement réduit par la présence de facteurs nuisant à la transmission de la lumière, comme une

couverture de glace sur les cours d'eau récepteurs (CRA, 1994; McBean, 1999). Cette observation est corroborée par les phénomènes qui se produisent dans les eaux souterraines, où la NDMA peut persister en l'absence de lumière (MEO, 1991).

DMER et AEL (1996) ont utilisé une demi-vie moyenne de 17 heures dans les eaux de surface, à 25 °C, pour étudier la distribution de la NDMA dans l'environnement (section 2.3.1.6). Howard *et al.* (1991), pour leur part, font état d'une demi-vie variant de 1 008 à 8 640 heures dans les eaux souterraines; ces chiffres sont basés sur une estimation de la biodégradation aérobie en milieu aqueux, sans acclimatation.

2.3.1.3 Sédiments

DMER et AEL (1996) ont utilisé une demi-vie moyenne de 5 500 heures dans les sédiments, à 25 °C, pour étudier la distribution de la NDMA dans l'environnement (section 2.3.1.6). Parmi les facteurs qui en ralentissent la dégradation, mentionnons les conditions anoxiques et le manque d'éclairage : le premier facteur ralentit la dégradation en empêchant la formation d'oxydants, tandis que le deuxième bloque la photolyse et la formation d'oxydants par les procédés photolytiques.

2.3.1.4 Sols

À la surface du sol, la NDMA est rapidement éliminée par photolyse et volatilisation. Selon Oliver (1979), de 30 à 80 % d'une concentration non déclarée de NDMA s'est volatilisée dans les quelques heures suivant son application à la surface du sol. En revanche, une fois enfouie dans le sous-sol, la NDMA devient très mobile et peut migrer dans les eaux souterraines. Par ailleurs, la biodégradation dans le sous-sol est légèrement plus lente en conditions anaérobies que dans des conditions aérobies (ATSDR, 1989). Le type de sol influe peu sur la biodégradation de la NDMA. La biodégradation sera par contre meilleure dans un sol aéré que dans un sol engorgé d'eau. Enfin, l'exposition préalable de la NDMA à des bactéries en augmente la biodégradation dans le sol (Mallik et Tesfai, 1981). DMER et AEL (1996) ont utilisé une demi-vie moyenne de 1 700 heures dans le sol, à 25 °C, pour l'étude de la distribution de la NDMA dans l'environnement (section 2.3.1.6).

2.3.1.5 Biote

Bien que la NDMA ne soit pas présente dans les végétaux dans les conditions naturelles, elle peut être assimilée depuis le milieu de culture. La laitue et les épinards absorbent la NDMA présente dans le sable, le sol et l'eau, après une exposition pendant deux jours à des concentrations variant de 10 à 100 mg de NDMA/kg de poids humide, les proportions assimilées par la laitue et les épinards étant respectivement de 3,25 % et 0,38 % (Dean-Raymond et Alexander, 1976).

Un facteur de bioconcentration estimatif de 0,2 a été calculé pour la NDMA par Bysshe (1982). Le ministère de l'Environnement de l'Ontario (MEO, 1998a) a toutefois constaté qu'une

estimation classique du facteur de bioconcentration (corrélation avec K_{oe}) n'est pas applicable dans le cas de la NDMA, car ce composé peut généralement être biotransformé par le biote.

2.3.1.6 Distribution dans l'environnement

Une modélisation de la fugacité a été faite, afin d'obtenir un aperçu des principales réactions auxquelles participe la NDMA, de son cheminement d'un milieu à l'autre, de son advection (sortie d'un milieu) et de sa distribution générale dans l'environnement. On a utilisé un modèle en déséquilibre permanent (modèle de fugacité de niveau III) avec les méthodes mises au point par Mackay (1991) et Mackay et Paterson (1991). Les hypothèses, les paramètres d'entrée et les résultats sont présentés dans DMER et AEL (1996) et résumés ici : masse moléculaire : 74,08 g/mole; solubilité dans l'eau , miscible; tension de vapeur : 1 080 Pa; log K_{oe} : –0,57; constante de la loi de Henry : 3,34 $Pa \cdot m^3$/mole; demi-vie dans l'air : 5 heures; demi-vie dans l'eau : 17 heures; demi-vie dans le sol : 1 700 heures; demi-vie dans les sédiments : 5 500 heures. La modélisation a été faite sur la base d'un débit d'émission par défaut de 1 000 kg/heure dans une région de 100 000 km^2 incluant des plans d'eau (20 m de profondeur) d'une superficie de 10 000 km^2. On a présumé que la hauteur de l'atmosphère était de 1 000 m. Selon les hypothèses formulées, les sédiments et le sol avaient une teneur en carbone organique respective de 4 % et 2 % et une profondeur respective de 1 cm et 10 cm. Le débit d'émission présumé n'influe pas sur la distribution estimative (en pourcentage) prévue par ce modèle.

Le modèle de fugacité indique que le comportement de la NDMA diffère selon le milieu dans lequel cette substance est libérée. En général, lorsque la NDMA est libérée de façon continue dans un milieu, la majeure partie se retrouvera dans ce milieu, à l'état d'équilibre. À titre d'exemple, lorsque la NDMA est rejetée dans l'eau, la presque totalité se retrouvera dans la phase aqueuse et les quantités dans l'air et le sol seront très faibles. La presque totalité de la NDMA est éliminée par des réactions dans l'eau. De même, la majeure partie de la NDMA libérée dans l'air s'y maintiendra et très peu se retrouvera dans le sol ou l'eau. Enfin, lorsque la NDMA est libérée de façon continue dans le sol, la presque totalité est transportée dans les eaux de surface et le tiers environ est libéré dans l'atmosphère. Cependant, comme la NDMA est beaucoup plus persistante dans le sol qu'elle ne l'est dans l'eau ou dans l'air à l'état d'équilibre, la presque totalité de la NDMA reste dans le sol et très peu se retrouve dans les eaux de surface et une quantité encore moindre est libérée dans l'atmosphère (DMER et AEL, 1996).

En résumé, le modèle de fugacité de niveau III prévoit que, lorsque la NDMA est libérée dans l'eau ou dans l'air, elle se retrouvera dans le milieu de rejet et y réagira. Les émissions de NDMA dans l'eau ou dans l'air auront tendance à provoquer une contamination localisée de courte durée. Libérée dans le sol, la NDMA migrera dans l'eau ou l'air où elle réagira, ou encore elle réagira lentement dans le sol. Enfin, comme les taux de volatilisation, d'absorption, d'écoulement et de réaction dans le sol sont relativement lents, par comparaison à ceux observés dans l'air et l'eau, la NDMA libérée dans le sol y persiste plus longtemps et risque ainsi de se retrouver dans les eaux souterraines (DMER et AEL, 1996).

2.3.2 Concentrations dans l'environnement

2.3.2.1 Air ambiant

On possède peu d'information sur la présence ou les concentrations de NDMA dans l'air ambiant (extérieur), que ce soit au Canada ou ailleurs. Les données limitées pour le Canada s'en tiennent en effet à la province d'Ontario, où des mesures à court terme ont été prises dans le voisinage immédiat de sources ponctuelles potentielles de rejet dans l'atmosphère, afin de les comparer aux mesures de fond dans d'autres milieux urbains. On ne possède pas de données sur les concentrations atmosphériques en régions rurales.

Lors d'un échantillonnage fait en 1990 dans différents emplacements industriels et urbains de l'Ontario, les sept échantillons prélevés dans cinq villes ont tous révélé des concentrations de NDMA inférieures à la limite de détection (limites de détection variant de 0,0034 à 0,0046 $\mu g/m^3$) (MEO, 1990). De même, les 51 échantillons prélevés après 30 minutes dans la ville de Windsor (Ontario), en août 1991, ont tous indiqué des concentrations de NDMA inférieures aux limites de détection (variant de 0,0014 à 0,017 $\mu g/m^3$)(MEO, 1994b).

Selon des relevés effectués en 1990 dans une usine de produits chimiques située à Elmira (Ontario), les concentrations de NDMA dans 41 échantillons ont varié de quantités non décelables (limites de détection entre 0,0029 et 0,0048 $\mu g/m^3$) à 0,230 $\mu g/m^3$; dans 20 de ces 41 échantillons, la concentration a été supérieure ou égale à la limite de détection (MEO, 1990). Les concentrations les plus élevées ont été mesurées dans le périmètre de l'usine; la concentration maximale mesurée au-delà de ce périmètre a été de 0,079 $\mu g/m^3$. Dans 22 de 40 échantillons prélevés à proximité d'un emplacement industriel à Kitchener (Ontario) à l'été de 1992, des concentrations se situant entre la limite de détection (0,0017 à 0,0042 $\mu g/m^3$) et 0,14 $\mu g/m^3$ ont été observées (MEO, 1992a). Enfin, dans une usine de produits chimiques située près d'Elmira (Ontario), deux échantillons d'air prélevés en 1994 à l'extrémité de la cheminée du four ont révélé des concentrations de NDMA de 0,17 $\mu g/m^3$ (limite de détection) et de 0,35 $\mu g/m^3$ (Environnement Canada, 1997b).

2.3.2.2 Air intérieur

On ne possède aucune donnée sur la présence ou les concentrations de NDMA dans l'air intérieur d'emplacements résidentiels ou publics au Canada. Aux États-Unis (Brunnemann et Hoffmann, 1978) et en Autriche (Stehlik *et al.*, 1982; Klus *et al.*, 1992), les données disponibles indiquent que des taux élevés de NDMA ont été décelés dans l'air intérieur contaminé par la fumée de tabac ambiante. La concentration maximale de NDMA décelée dans l'air intérieur contaminé par la fumée de tabac ambiante était de 0,24 $\mu g/m^3$; par contre, la NDMA n'a pas été décelée (< 0,003 $\mu g/m^3$) dans l'air intérieur d'une résidence d'un non-fumeur, échantillonné de la même manière (Brunnemann

et Hoffmann, 1978). Dans ces deux pays, les concentrations de NDMA dans l'air intérieur contaminé par la fumée de tabac ambiante variaient généralement entre 0,01 et 0,1 $\mu g/m^3$ (Santé Canada, 1999).

2.3.2.3 Eau

Au Canada, les rejets de NDMA dans l'eau ont été mesurés principalement en Ontario. En 1996, une usine de produits chimiques a rejeté dans la rivière St.Clair des eaux usées contenant de la NDMA à une concentration de 0,266 µg/L (Environnement Canada, 1997b). Toujours pour cette même entreprise, des concentrations de NDMA variant de 0,096 à 0,224 µg/L ont été décelées au point de rejet dans les eaux de surface, en avril 1997. On s'attend toutefois à ce que ces concentrations diminuent, puisque l'entreprise a installé une station d'épuration des eaux usées au début de 1998. En 1997, une deuxième grande usine de produits chimiques a déversé 0,04 µg de NDMA/L dans Canagagigue Creek (Environnement Canada, 1997b). Lors d'une enquête réalisée sur huit semaines au printemps de 1992, les concentrations moyennes mesurées dans 65 échantillons prélevés dans les eaux de surface de Canagagigue Creek ont varié de non décelables (0,05 µg/L) à 0,36 µg/L (16 dépassaient la limite de détection) (MEO, 1992b). En 1989, des concentrations de NDMA supérieures à 1 µg/L ont été mesurées dans les effluents d'une usine de produits chimiques fabriquant des produits chimiques de caoutchouc, d'une usine de caoutchouc qui fabriquait des boyaux et des ceintures, ainsi qu'une usine de désencrage et de récupération de la fibre de pâte à papier (MEO, 1991).

En 1994, une décharge sanitaire provenant d'une usine de recyclage en Ontario a entraîné des rejets contenant de la NDMA à une concentration atteignant jusqu'à 65 µg/L (MEO, 1994c). Lors d'une analyse des effluents des stations d'épuration des eaux usées de l'Ontario réalisée en 1990, de la NDMA a été décelée dans 27 des 39 échantillons analysés, la concentration maximale atteignant alors 0,22 µg/L (données inédites de 1990, citées dans MEO, 1991). Bien que la NDMA puisse se former durant le traitement des eaux usées, les concentrations de base typiques, associées aux opérations des usines d'épuration, n'ont pas été établies (MEO, 1991). En 1996, quatre entreprises produisant des déclarations en vertu de l'article 16 de la LCPE ont rejeté de la NDMA dans leurs effluents acheminés à la station d'épuration locale (Environnement Canada, 1997b).

En vertu du Programme ontarien de surveillance de l'eau potable, 390 échantillons d'eau de surface non traitée, prélevés de 101 stations d'épuration de l'eau, ont été analysés en vue du dépistage de la NDMA. Les données recueillies de 1990 à juillet 1998 indiquent que des concentrations décelables (>0,001 µg/L) ont été observées dans les échantillons d'eau brute de 37 de ces stations, à une concentration moyenne de $1,27 \times 10^{-3}$ µg/L. La plus forte concentration de NDMA dans l'eau brute a été de 0,008 µg/L; cette concentration a été observée dans deux stations d'épuration, en 1996 (MEEO, 1996; MEO, 1998b).

En 1997–1998, une enquête de surveillance mené conjointement par Environnement Canada et la province a été menée dans des stations d'épuration de l'eau potable et des réseaux de

distribution municipaux. Une seule municipalité de l'Ontario (la municipalité régionale d'Ottawa-Carleton) a déclaré la présence de NDMA dans des échantillons d'eau brute et traitée, en 1995 et 1996. En 1995, la NDMA n'a pas été décelée (<0,001 µg/L) dans quatre échantillons d'eau non traitée, mais un des six échantillons d'eau traitée a affiché une concentration de 0,003 µg/L. En 1996, la NDMA n'a pas été décelée (<0,15 µg/L) dans respectivement deux et quatre échantillons d'eau non traitée et traitée (Environnement Canada, 1998).

En 1990, les concentrations de NDMA dans 24 échantillons d'eau souterraine prélevés à différents endroits de l'Ontario, dans le cadre du Programme de surveillance de l'eau potable, ont été inférieures aux limites de détection (lesquelles variaient de 0,001 à 0,010 µg/L). Des concentrations de NDMA s'établissant entre 1,3 et 2,9 µg/L ont été mesurées dans l'aquifère municipal d'Elmira contaminé par une usine chimique située à proximité (données inédites de 1990, citées dans MEO, 1991). Les puits municipaux alimentés par cet aquifère ont été condamnés en 1989 (MEO, 1989). En 1994 et 1995, des concentrations atteignant 0,005 µg de NDMA/L (limite de détection : 0,001 µg/L) ont été observées dans des échantillons d'eau de surface et d'eau souterraine non traitée, prélevés dans des régions rurales du sud de l'Ontario (MEO, 1991).

Entre 1994 et 1996, 313 échantillons d'eau traitée, prélevés à 100 endroits différents de l'Ontario, ont été analysés dans le cadre du Programme de surveillance de l'eau potable. Dans 40 de ces 100 endroits, la NDMA a été décelée (c.-à-d. à une concentration supérieure à 0,001 µg/L) dans au moins un échantillon. La proportion d'échantillons dans lesquels la NDMA a été décelée a été de 45 % (soit 140 échantillons sur 313). La concentration moyenne censurée a été de 0,0027 µg/L, lorsqu'une concentration équivalant à la moitié de la limite de détection (c.-à-d. 1/2 × 0,001 µg/L = 0,0005 µg/L) a été présumée pour les 173 échantillons dans lesquels la NDMA n'a pas été décelée.

Les plus fortes concentrations ont été mesurées dans des échantillons prélevés d'usines d'eau potable utilisant un prémélange de coagulation précis fait de polyamine et d'alun (MEEO, 1996). Une concentration de 0,04 µg/L a notamment été observée dans l'eau prélevée à la station d'épuration de Huntsville (Ontario). La NDMA a aussi été décelée (c.-à-d. à une concentration supérieure à 0,001 µg/L) dans tous les 20 échantillons prélevés de quatre usines d'épuration utilisant ce même coagulant. La concentration moyenne de NDMA dans ces 20 échantillons était de 0,012 µg/L, alors que la concentration moyenne (censurée) dans les 293 autres échantillons prélevés aux endroits où ce coagulant n'était pas utilisé a été de 0,002 µg/L (quelle que soit la concentration de NDMA présumée dans les échantillons où cette substance n'a pas été décelée – que cette valeur corresponde à zéro, à la moitié de la limite de détection ou à la limite de détection).

Les études de traitement sur les eaux souterraines dans une usine de produits chimiques située dans le sud de l'Ontario ont révélé que les boues activées pouvaient accumuler la NDMA, en particulier lorsque des procédés de nitrification et de dénitrification sont utilisés pour accroître l'âge des boues. Les concentrations de NDMA observées dans les boues activées variaient de 5 à 10 mg/L (Kochany, 1999; McBean, 1999). Aux États-Unis, on a constaté que la NDMA était une

composante courante des boues d'épuration; des concentrations variant de 0,6 à 45 µg/g ont ainsi été observées dans des boues asséchées, dans 14 des 15 villes étudiées (Mumma *et al.*, 1984).

2.3.2.4 Sédiments et sols

On ne possède aucune donnée sur les concentrations de NDMA dans les sédiments ou le sol au Canada.

2.3.2.5 Tissus humains

De la NDMA a été quantifiée dans une variété de tissus et de liquides biologiques. Dans une étude réalisée au Québec, Cooper *et al.* (1987) ont décelé la présence de NDMA dans le foie, les reins, le cerveau et le pancréas (exposition non professionnelle) chez quatre personnes, au moment de l'autopsie -- les concentrations variaient d'environ 0,12 à 0,9 ng/g de tissu. Dans des études réalisées à l'extérieur du Canada, les taux déclarés de NDMA dans le sang ou le plasma de personnes non exposées au travail ont varié d'environ 0,03 à 1,5 ng/mL (Fine *et al.*, 1977; Lakritz *et al.*, 1980; Yamamoto *et al.*, 1980; Garland *et al.*, 1982; Gough *et al.*, 1983; Dunn *et al.*, 1986). Dans d'autres études, des concentrations de NDMA allant de 0,1 à 1,8 ng/g ont été observées dans le lait maternel (Lakritz et Pensabene, 1984; Mizuishi *et al.*, 1987; Uibu *et al.*, 1996). La NDMA a aussi été décelée dans l'urine de personnes qui n'avaient pas été clairement exposées à cette nitrosamine; les concentrations déclarées lors d'études réalisées au Canada (Kakizoe *et al.*, 1979) et ailleurs (Lakritz *et al.*, 1982; Webb *et al.*, 1983) variaient de 0,02 à 0,2 ng/mL.

2.3.2.6 Aliments

La NDMA peut se former durant la transformation, la conservation ou la préparation des aliments, à partir de composés précurseurs déjà présents dans des aliments ou qui sont ajoutés aux aliments. Les produits alimentaires les plus souvent contaminés par la NDMA peuvent être répartis entre les catégories générales suivantes :

1) Aliments préservés par l'addition de nitrates, de nitrites (ou des deux), comme les produits de salaison (en particulier le bacon) et les fromages (ces méthodes de conservation ont pour effet d'introduire des agents de nitrosation dans les aliments);

2) Aliments conservés par fumage, comme le poisson et les produits carnés (les oxydes d'azote présents dans la fumée agissent comme agents de nitrosation);

3) Aliments déshydratés par des gaz de combustion, comme le malt, les produits laitiers déshydratés à faible teneur en gras et les épices (car les gaz de combustion peuvent contenir des oxydes d'azote);

4) Aliments conservés dans la saumure et le sel, en particulier les légumes en saumure (à cause de la réduction microbienne des nitrates en nitrites).

Depuis 1975, des efforts ont étés faits afin de réduire les risques d'exposition à la NDMA par des aliments consommés au Canada, notamment par la réduction continue des taux de nitrites admissibles pour la conservation des aliments et l'interdiction de l'utilisation des nitrates dans certains groupes d'aliments en vertu des changements aux *Règlements sur les aliments et drogues*. Ainsi, à la suite de modifications apportées à la réglementation en 1975, les taux admissibles de nitrites dans les produits de salaison ont été abaissés et l'usage des nitrates a été éliminé, sauf pour certaines catégories de produits (incluant les viandes « à salaison lente ») (Lawrence, 1999). Par exemple, le taux admissible de nitrite dans le bacon – qui constitue l'aliment où les risques de formation de nitrosamines sont les plus grands – a été abaissé de 200 à 150 mg/kg. Une autre modification apportée en 1985 a eu pour effet d'abaisser le taux maximal autorisé de nitrite de potassium et de nitrite de sodium, de 150 à 120 mg/kg dans le bacon de flanc. Dans le même ordre d'idées, l'usage du nitrate pour la conservation des fruits de mer a été interdit en 1964 (Salminen, 1999).

Cependant, les données sur les concentrations de NDMA dans les denrées alimentaires canadiennes, pour chacun des groupes où il y a risque d'exposition, sont limitées et datent pour la plupart d'avant l'introduction des mesures de contrôle précitées. Les concentrations de NDMA mesurées dans 121 échantillons de différents produits carnés du Canada variaient de moins de 0,1 µg/kg (limite de détection) à un maximum de 17,2 µg/kg, cette dernière concentration ayant été mesurée dans un échantillon de bacon (Sen *et al.*, 1979, 1980b). Dans le cas du poisson et des fruits de mer, l'analyse de 63 échantillons a révélé des concentrations variant de moins de 0,1 µg/kg (limite de détection) à un maximum de 4,2 µg/kg dans un échantillon de poisson salé et séché (Sen *et al.*, 1985). Enfin, les concentrations de NDMA dans 62 échantillons de fromage (dont 31 d'origine canadienne et 31 fromages importés) acheté au Canada ont varié de moins de 1 µg/kg (limite de détection) à un maximum de 68 µg/kg dans un échantillon de fromage au vin (Sen *et al.*, 1978).

De façon générale, la NDMA n'a pas été décelée dans les échantillons de produits laitiers, sauf dans la poudre de lait écrémé où elle a été présente dans tous les 11 échantillons analysés, à une concentration maximale de 0,7 µg/kg (Sen et Seaman, 1981b). Dans d'autres pays, la présence de la NDMA dans la poudre de lait écrémé a été attribuée à l'utilisation du gaz naturel comme source de chauffage direct (Kelly *et al.*, 1989; Scanlan *et al.*, 1994). Dans d'autres aliments séchés par chauffage direct au Canada, de la NDMA a été décelée dans un des dix échantillons de café en poudre séché, à une concentration de 0,3 µg/kg, ainsi que dans deux des vingt échantillons de soupe en poudre, la concentration maximale étant ici de 0,25 µg/kg (Sen et Seaman, 1981b).

La NDMA n'a pas été décelée (limites de détection variant de 0,1 à 0,5 µg/kg) dans 25 échantillons d'aliments pour bébé, incluant le lait maternisé, des céréales et des aliments mélangés contenant de la viande, analysés entre 1979 et 1981 (Sen *et al.*, 1979, 1980b; Sen et Seaman, 1981b). Lors d'une analyse d'autres produits alimentaires faite en 1979, la NDMA n'a pas été décelée dans le jus de pomme ou les boissons de pomme, le ketchup et autres sauces, l'Ovaltine, la margarine, le

beurre, le lard ou les champignons (frais et en conserve) (Sen *et al.*, 1980b); la limite de détection était de 0,1 µg/L ou 0,1 µg/kg. De la NDMA a été décelée à l'état de traces (<0,2 µg/kg) dans un des onze échantillons de pizza et de garnitures pour pizza (Sen *et al.*, 1980b).

Parmi les produits de salaison analysés, le bacon constitue un produit unique en ce qu'il est généralement exempt de nitrosamines à l'état cru. Les nitrosamines ne se forment dans le bacon que lors de sa friture à haute température (Sen *et al.*, 1979). La formation de NDMA dans le bacon frit est le résultat de divers facteurs, notamment des taux initial et résiduel de nitrite, du procédé de transformation, du régime alimentaire du porc, du rapport muscle/graisse de l'animal, de la présence ou non d'inhibiteurs, de la température de friture et du mode de cuisson (Sen, 1986). Par ailleurs, le gras de cuisson contient des taux plus élevés (de près du double) de nitrosamines que le bacon maigre cuit, et des nitrosamines volatiles à la vapeur, comme la NDMA, se volatilisent dans les fumées produites durant la friture (Sen, 1986).

Il est peu probable que les concentrations de NDMA dans le bacon que l'on consomme aujourd'hui au Canada soient aussi élevées que le taux de 17,2 µg/kg observé précédemment (Sen *et al.*, 1979, 1980b), ceci en raison des limites qui ont été introduites en 1975 concernant l'utilisation de nitrates et de nitrites dans les produits de salaison, en vertu des modifications au Règlement sur les aliments et drogues du Canada. On ne possède toutefois aucune donnée quantitative qui puisse corroborer cette allégation.

Les auteurs des études publiées s'entendent pour dire que les concentrations de NDMA dans les aliments en provenance des pays développés ont diminué d'un ordre de grandeur, entre les années 70 et la fin des années 80 et le début des années 90 (Tricker *et al.*, 1991a; Cornée *et al.*, 1992; Sen *et al.*, 1996). On attribue cette diminution des concentrations de NDMA préformée dans les aliments à l'amélioration des techniques de cuisson et de conservation des aliments. Là encore, toutefois, on ne possède aucune donnée permettant de déterminer si les concentrations de NDMA préformée dans les aliments, au Canada ou ailleurs, ont continué de diminuer durant les années 90 ou si elles sont demeurées aux niveaux mesurés à la fin des années 80 et au début des années 90.

La plupart des boissons à base de malt, incluant la bière et la plupart des marques de whisky – quelle que soit leur origine – contiennent de la NDMA (ATSDR, 1989). La présence de NDMA dans la bière a été signalée pour la première fois en 1977 (Sen *et al.*, 1980a; MEO, 1991). Il a été démontré que le malt était la principale source de contamination de la bière par la NDMA et qu'il y avait formation de NDMA durant le séchage direct du malt par les gaz de combustion -- une pratique qui était répandue avant 1980 (Spiegelhalder *et al.*, 1980). L'amélioration des techniques de séchage du malt (du séchage direct à indirect en 1981) a réduit de façon significative les taux de NDMA dans le malt et la bière (MEO, 1991; Sen *et al.*, 1996). De fait, on estime aujourd'hui que la NDMA n'est qu'un composant mineur de l'ensemble des composés *N*-nitroso présents dans la bière et qu'il s'agit essentiellement de composés *N*-nitroso non volatils encore non identifiés (Massey *et al.*, 1990; U.K. MAFF, 1992). La concentration maximale de NDMA (4,9 µg/L) décelée dans des échantillons de bière produite au Canada l'a été dans une bière de l'Ontario, en 1978; dans des échantillons plus

récents (prélevés en 1988 et 1989), la concentration maximale décelée a été de 0,59 µg/L. Du côté des bières importées achetées au Canada, une concentration maximale de 9,2 µg/L a été mesurée dans de la bière analysée en 1991–1992, tandis que la concentration maximale décelée dans des échantillons analysés plus récemment (entre octobre et décembre 1994) a été de 3,2 µg/L.

La NDMA peut aussi se former de façon endogène *in vivo* à partir de composés précurseurs présents dans les aliments ingérés (p. ex., la DMA présente dans la viande et le poisson et les nitrates et nitrites contenus dans les légumes) ou déjà présents dans le corps humain (p. ex., les nitrates ou nitrites). On a ainsi observé une hausse significative de l'excrétion urinaire de NDMA chez des volontaires humains qui avaient consommé de l'eau potable contenant des nitrates en même temps que du poisson (Vermeer *et al.*, 1998); le poisson a été choisi pour cette analyse, car cet aliment renferme de fortes quantités d'amines, notamment de la DMA (Sen *et al.*, 1985).

Les données actuellement disponibles ne permettent pas de déterminer les quantités de NDMA endogène qui se forment, ni la contribution relative de ce phénomène à l'exposition par ingestion, par rapport aux quantités de NDMA exogène qui sont présentes dans les aliments (Cornée *et al.*, 1992).

2.3.2.7 Produits de consommation

L'exposition peut également survenir par suite de l'utilisation de produits de consommation qui contiennent de la NDMA, comme des cosmétiques et des produits d'hygiène et de beauté, des produits de caoutchouc et des produits du tabac.

De la NDMA a été décelée dans divers cosmétiques et produits d'hygiène (comme les shampoings, les revitalisants et toniques capillaires, les gels pour le bain et la douche, les crèmes et les huiles, les produits toniques pour le visage et les nettoyants); cette contamination est sans doute le résultat d'une réaction entre, d'une part, des agents de nitrosation comme les nitrites ou les oxydes d'azote qui sont souvent présents dans ces produits (Spiegelhalder et Preussmann, 1984) et, d'autre part, des composés contenant des amines lesquels sont largement utilisés dans les ingrédients des produits d'hygiène et de beauté, par exemple les surfactants, détersifs, renforçateurs de mousse, additifs protéiniques et colorants (ECETOC, 1990). Parmi les ingrédients qui peuvent, dans certains cas, donner lieu spécifiquement à la formation de NDMA, mentionnons les composés d'ammonium quaternaire, la bétaïne et les oxydes aminés (ECETOC, 1991). Même si la nitrosation dans les cosmétiques se fait souvent lentement, il arrive que ces produits restent longtemps sur les étalages et dans les armoires des consommateurs et que des nitrosamines continuent de se former dans ces produits, durant cette période (Havery et Chou, 1994).

Cinquante (soit 34,5 %) des 145 produits analysés en Allemagne en 1984 contenaient de la NDMA, la concentration maximale (24 µg/kg) ayant été mesurée dans un shampoing (Spiegelhalder et Preussmann, 1984). Bien qu'on n'ait pas relevé de données sur les concentrations de NDMA dans les cosmétiques canadiens de l'époque, il est probable que les taux actuels de NDMA dans les produits canadiens soient bien inférieurs à ces taux. De fait, Santé Canada recommande, pour les déclarations

relatives aux cosmétiques, que les fabricants s'assurent que leurs matières premières ne soient pas contaminées par des nitrosamines et que leurs préparations n'incluent pas de mélanges d'agents de nitrosation et d'amines ou amides. Les fabricants qui présentent des déclarations pour des cosmétiques qui contiennent des mélanges de ces précurseurs doivent fournir des preuves que le taux de nitrosamines présent dans le produit, ou qui se formera durant une période équivalente à la durée de conservation du produit, ne dépasse pas 10 µg/kg. S'ils ne respectent pas cette exigence, les fabricants doivent modifier la formulation de leurs produits afin d'en supprimer les amines et amides ou les agents de nitrosation (Green, 1995).

Les produits qui contiennent du caoutchouc et qui viennent en contact avec la peau humaine constituent une autre source potentielle d'exposition à la NDMA, car les dialkylamines qui sont utilisées par les fabricants de caoutchouc comme accélérateurs et stabilisants, durant la vulcanisation du caoutchouc, peuvent réagir avec les agents de nitrosation durant la transformation et former des nitrosamines (Biaudet *et al.*, 1997). De la NDMA a ainsi été décelée dans divers lieux de travail, ainsi que dans des produits de consommation et produits médicaux contenant du caoutchouc (Santé Canada, 1999). La concentration maximale de NDMA qui a été décelée (329 mg/kg) l'a été dans des gants de latex jetables aux États-Unis. On croit toutefois qu'une faible proportion seulement des nitrosamines totales présentes dans les gants serait lixiviée et absorbée par la peau (Fiddler *et al.*, 1985). Au Canada, des *N*-nitrosamines ont été décelées dans les tétines de caoutchouc des biberons et dans les suces. Les études publiées font état d'une concentration maximale de NDMA de 25 mg/kg dans les tétines de biberons et de 8,6 mg/kg dans les suces (Sen *et al.*, 1984).

À l'heure actuelle, au Canada, toutefois, la *Loi sur les produits dangereux* et son règlement d'application stipulent que les tétines et suces pour enfants ne peuvent contenir plus de 10 mg de *N*-nitrosamines volatiles totales par kilo, tel que déterminé par l'extraction au dichlorométhane (Santé Canada, 1999). La détermination des nitrosamines est faite conformément à une politique cyclique de mise en application, selon laquelle des échantillons de produits représentatifs de ceux offerts sur le marché canadien doivent être analysés au moins tous les six ans. Lors des analyses effectuées en 1995 et 1998, la NDMA n'a pas été décelée (limite de détection : 1 mg/kg); les prochaines analyses doivent avoir lieu durant l'exercice financier 2001–2002 (Wright, 1999).

La nitrosation des constituants naturels du tabac durant le séchage et la fermentation donne lieu à la formation de trois principaux groupes de composés *N*-nitroso dans le tabac et les produits du tabac, à savoir des *N*-nitrosamines volatiles, non volatiles et spécifiques du tabac (Hoffmann *et al.*, 1984; Tricker *et al.*, 1991b). En outre, la combustion du tabac à cigarettes entraîne la formation pyrolytique de *N*-nitrosamines volatiles, incluant la NDMA (Tricker et Preussmann, 1992). La quantité de ces *N*-nitrosamines volatiles présentes dans la fumée de cigarette, lors de la combustion du tabac, dépend de nombreux paramètres chimiques et physiques, notamment des quantités d'azote organique et de nitrates (Hoffmann *et al.*, 1987). La nicotine est également un précurseur spécifique pour la formation de la NDMA (Hoffmann *et al.*, 1987).

La teneur en NDMA des cigarettes et du tabac à mâcher, de même que les quantités de NDMA dans la fumée principale, la fumée secondaire et la fumée de tabac ambiante, ont été évaluées dans le cadre de plusieurs études (Santé Canada, 1999). Les taux de *N*-nitrosamines volatiles préformées dans le tabac à cigarettes sont nettement moins élevés que les taux correspondants dans la fumée principale (Tricker *et al.*, 1991b); de plus, les taux de NDMA dans la fumée secondaire sont généralement de un à deux ordres de grandeur supérieurs aux taux mesurés dans la fumée principale provenant de la même cigarette (Santé Canada, 1999).

Dans d'autres études, les émissions de NDMA et d'autres *N*-nitrosamines ont été déterminées dans la fumée de tabac ambiante plutôt que dans la fumée secondaire. Cependant, la détermination des facteurs d'émission (p. ex., ng/cigarette) de nitrosamines (et d'autres constituants de la fumée) dans la fumée de tabac ambiante requiert la prise de mesures dans des chambres atmosphériques, et les concentrations mesurées et les facteurs d'émission calculés sont très sensibles aux caractéristiques d'exploitation de ces pièces (p. ex., volume de la chambre, débit de renouvellement de l'air). On croit malgré tout que les chambres atmosphériques se rapprochent davantage des véritables environnements de fumeurs.

Le facteur d'émission moyen de NDMA dans la fumée de tabac ambiante, pour six marques de cigarettes vendues aux États-Unis, a été établi à 570 ± 120 ng/cigarette (CARB, 1994; Mahanama et Daisey, 1996). Des extrapolations ont été faites à partir de ces données, pour estimer la concentration de NDMA dans des espaces intérieurs dont le volume et le débit de renouvellement de l'air étaient connus. Les concentrations prévues de NDMA dans l'air intérieur variaient de 0,002 à 0,005 mg/m^3 (Mahanama et Daisey, 1996). Les concentrations prévues à partir de données obtenues d'autres études variaient de 0,011 à 0,037 mg/m^3 (Mahanama et Daisey, 1996). Ces concentrations modélisées sont similaires aux concentrations de NDMA mesurées dans l'air intérieur contaminé par la fumée ambiante, lesquelles concentrations sont résumées à la section 2.3.2.2.

2.4 Caractérisation des effets

2.4.1 Écotoxicologie

Les effets résultant d'une exposition aiguë et chronique à la NDMA ont été largement étudiés sur une variété d'espèces aquatiques végétales et animales. Un bref résumé de ces effets est présenté ci-après, en insistant principalement sur les paramètres de mesure les plus sensibles pour les organismes aquatiques. Les études résumées ci-dessous ont fait l'objet d'une analyse critique dans les rapports suivants : MEO (1991, 1998a) et ATSDR (1989).

2.4.1.1 Organismes aquatiques

L'algue verte (*Selenastrum capricornutum*) et l'algue bleu-vert (*Anabaena flos-aqua*) ont été exposées à la NDMA durant une période de 13 jours, dans des systèmes statiques. Ces essais ont été réalisés afin de déterminer les effets de la NDMA sur le taux de croissance des algues, le nombre de cellules, la population maximale sur pied et le poids sec. Les CE_{50} après 13 jours, qui ont eu un effet sur le taux de croissance, ont été respectivement de 4 mg/L et 5,1 mg/L, pour l'algue verte et l'algue bleu-vert (Draper et Brewer, 1979).

Draper et Brewer (1979) ont déterminé une CL_{50} après 96 heures de 940 mg/L pour le tête-de-boule (*Pimephales promelas*) et de 1 365 mg/L pour les plathelminthes (*Dugesia dorotocephala*). Dans le cas de la puce de mer (*Gammarus limnaeus*), les valeurs de la CL_{50} après 96 heures s'établissaient entre 280 et 445 mg/L (Draper et Fisher, 1980). Les deux essais ont été réalisés dans des systèmes statiques avec renouvellement.

Pour un poisson de mer, le choquemort (*Fundulus heteroclitus*), les valeurs de la CL_{50} suivantes ont été obtenues dans un système statique sans renouvellement : 8 300 mg/L après 24 heures, 5 500 mg/L au bout de 48 heures, 4 700 mg/L après 72 heures, 3 300 mg/L après 96 heures et 2 700 mg/L au bout de 120 heures (Ferraro *et al.*, 1977).

Grieco *et al.* (1978) ont observé une augmentation proportionnelle à la dose de l'incidence des hépatocarcinomes, dans le cadre d'une étude où des doses de 3, 200, 400 ou 800 mg de NDMA/kg ont été incorporées au régime alimentaire de truites arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*) durant une période de 52 semaines. Aucune tumeur ne s'est formée chez les truites recevant 3 mg/kg, mais on a observé une réduction de la masse corporelle. Le ministère de l'Environnement de l'Ontario (MEO, 1998a) a, pour sa part, constaté que la réduction de la croissance chez la truite arc-en-ciel était une réaction plus sensible que l'induction de tumeurs.

Des grenouilles (*Rana temporaria*) ont été exposées à la NDMA dans l'eau, à raison de 5 mg/L pendant 63 et 203 jours. Dans ces deux études, des hépatocarcinomes, de même que des adénomes et des tumeurs du système hématopoïétique, se sont formés chez les grenouilles; il y a eu formation de tumeurs chez environ 44 % des grenouilles exposées pendant 203 jours (Khudoley,

1977). Chez une autre espèce de grenouilles (*Xenopus borealis*), celles-ci exposées à 400 mg de NDMA/L pendant 52 semaines en aquarium, 54 % des animaux testés ont présenté des tumeurs du foie et des reins (Khudoley et Picard, 1980). Les auteurs croient que les amphibiens sont plus sensibles (période de latence plus courte et incidence plus élevée de tumeurs) que le poisson aux effets cancérogènes de la nitrosamine.

2.4.2 Effets atmosphériques abiotiques

Des calculs selon le pire des scénarios ont été faits pour déterminer si la NDMA pouvait contribuer à l'appauvrissement de l'ozone stratosphérique, à la formation d'ozone troposphérique ou aux changements climatiques (Bunce, 1996).

Comme la NDMA n'est pas un composé halogéné, son potentiel de destruction de l'ozone (PDO) est nul.

Le potentiel de création d'ozone photochimique (PCOP) de la NDMA a été estimé à 11,3 (sur la base de la valeur d'une masse égale du composé de référence (l'éthylène) dont le PCOP est de 100); les calculs ont été effectués à l'aide de la formule suivante :

$$PCOP = (k_{NDMA}/k_{éthylène}) \times (M_{éthylène}/M_{NDMA}) \times 100$$

où :

- k_{NDMA} est la constante de vitesse de la réaction de la NDMA avec les radicaux OH ($2{,}53 \times 10^{-12}$ cm^3/mole par seconde),
- $k_{éthylène}$ est la constante de vitesse de la réaction de l'éthylène avec les radicaux OH ($8{,}5 \times 10^{-12}$ cm^3/mole par seconde),
- $M_{éthylène}$ est la masse moléculaire de l'éthylène (28 g/mole), et
- M_{NDMA} est la masse moléculaire de la NDMA (74,08 g/mole).

Enfin, le potentiel de réchauffement de la planète (PRP) de la NDMA a été évalué à $5{,}0 \times 10^{-4}$ (par comparaison à celui du composé de référence (CFC-11) dont le PRP est de 1), d'après la formule suivante :

$$PRP = (t_{NDMA}/t_{CFC\text{-}11}) \times (M_{CFC\text{-}11}/M_{NDMA}) \times (S_{NDMA}/S_{CFC\text{-}11})$$

où :

- t_{NDMA} est la durée de vie de la NDMA (0,016 an),
- $t_{CFC\text{-}11}$ est la durée de vie du CFC-11 (60 ans),
- $M_{CFC\text{-}11}$ est la masse moléculaire du CFC-11 (137,5 g/mole),
- M_{NDMA} est la masse moléculaire de la NDMA (74,08 g/mole),

- S_{NDMA} est l'intensité d'absorption de la NDMA dans l'infrarouge (2 389/cm^2.atm^{-1}, par défaut), et
- S_{CFC-11} est l'intensité d'absorption du CFC-11 dans l'infrarouge (2 389/cm^2.atm^{-1}).

Ces chiffres laissent croire que la contribution potentielle de la NDMA à l'appauvrissement de l'ozone stratosphérique, à la formation d'ozone troposphérique et aux changements climatiques est négligeable. Qui plus est, ces calculs ne tiennent pas compte de la brève demi-vie photolytique de la vapeur de NDMA en présence de la lumière du soleil (qui est de 0,5 à 1,0 heure; Hanst *et al.*, 1977), de sorte que le PRP et le PCOP ont été fortement surestimés. Enfin, l'incidence environnementale des émissions de NDMA sur l'atmosphère sera beaucoup plus faible que celle du composé de référence utilisé pour mesurer la formation d'ozone (en l'occurrence l'éthylène), car les quantités de NDMA libérées sont beaucoup plus faibles (Bunce, 1996).

2.4.3 Animaux expérimentaux et in vitro

2.4.3.1 Toxicité aiguë

La NDMA a une forte toxicité aiguë après son administration orale chez des rats, sa DL_{50} variant de 23 à 40 mg/kg-m.c. Ce composé présente également une forte toxicité aiguë par inhalation, les valeurs de la CL_{50} après quatre heures étant de 78 ppm (240 mg/m^3) chez le rat et de 57 ppm (176 mg/m^3) chez la souris. Le lendemain d'une exposition par inhalation à 16 ppm (49 mg/m^3) de NDMA pendant quatre heures, un chien était mort et les deux autres étaient moribonds (ATSDR, 1989). Chez ces trois espèces, l'exposition aiguë par inhalation a provoqué une nécrose hémorragique du foie; chez les chiens, l'exposition à la NDMA a aussi entraîné une augmentation du temps de coagulation sanguine (ATSDR, 1989). Chez d'autres espèces de laboratoire, l'exposition aiguë à la NDMA a eu des effets sur le foie (hépatotoxicité), les reins (tumeurs) et les testicules (nécrose de l'épithélium des tubes séminifères) (Magee et Barnes, 1962; Schmidt et Murphy, 1966; Hard et Butler, 1970a,b; McLean et Magee, 1970; MEO, 1991).

2.4.3.2 Toxicité à court terme et toxicité subchronique

Des effets sur le foie (vacuolisation des hépatocytes, pathologies de la veine porte, et nécrose, et hémorragie), souvent associés à une réduction de la survie, ont été observés chez un certain nombre d'espèces de mammifères exposées dans diverses conditions (p. ex., des rats recevant de la NDMA à raison de 1, 3,8 ou 5 mg /kg-m.c. par jour, pendant respectivement 30, 7 à 28 ou 5 à 11 jours; des souris exposées à 5 mg/kg-m.c. par jour, pendant 7 à 28 jours; des hamsters exposés à 4 mg/kg-m.c. par jour, pendant 1 à 28 jours; des cobayes, des chats et des singes recevant une dose quotidienne de 1 ou 5 mg/kg-m.c., pendant respectivement 30 ou 5 à 11 jours; des chiens recevant 2,5 mg/kg-m.c. par jour, à raison de deux jours par semaine pendant trois semaines, et des visons exposés à 0,32 mg/kg-m.c. par jour, pendant 23 à 34 jours) (ATSDR, 1989).

En plus de ces effets sur le foie, une « congestion » de divers organes (dont les reins, les poumons, la rate et le myocarde) a été observée après l'examen macroscopique de rats ayant ingéré 3,8 mg de NDMA/kg-m.c. par jour, incorporés à leur régime alimentaire, pendant 1 à 12 semaines; les résultats de l'examen histopathologique n'ont pas été rapportés (Khanna et Puri, 1966). Des hémorragies gastro-intestinales ont été observées chez des rats ayant ingéré des doses de 10 mg de NDMA/kg-m.c. par jour, incorporées à leur ration alimentaire pendant 34 à 37 jours (Barnes et Magee, 1954), et chez des visons exposés à 0,3 ou 0,6 mg de NDMA/kg-m.c. par jour, pendant 23 à 34 jours (Carter *et al.*, 1969). Enfin, des effets sur les reins (incluant une dilatation des glomérules et un léger épaississement de la capsule de Bowman) ont été observés chez des visons ayant ingéré 0,2 mg de NDMA/kg-m.c. par jour, incorporé à leur régime alimentaire (période non précisée) (Martino *et al.*, 1988).

2.4.3.3 Cancérogénicité

Bien que la plupart des études datent d'un certain nombre d'années et qu'elles seraient aujourd'hui considérées comme limitées sur la base des normes actuelles, des preuves manifestes de cancérogénicité ont été observées dans un certain nombre d'études au cours desquelles des rongeurs (rats, souris et hamsters) ont été exposés à la NDMA par voie orale, par inhalation ou par instillation intratrachéale. Ainsi, la NDMA a augmenté l'incidence des tumeurs du foie et des tumeurs à cellules de Leydig chez des rats exposés à cette nitrosamine dans l'eau potable ou les aliments (Terao *et al.*, 1978; Arai *et al.*, 1979; Ito *et al.*, 1982; Lijinsky et Reuber, 1984); cet accroissement de l'incidence des tumeurs a été observé après une exposition à des concentrations de NDMA d'environ 5 mg/L dans l'eau potable et de 10 mg/kg dans les aliments. Une incidence accrue de tumeurs nasales, hépatiques, pulmonaires et rénales a aussi été observée chez des rats exposés à la NDMA par inhalation (Moiseev et Benemanskii, 1975; Klein *et al.*, 1991), de même qu'une incidence accrue de tumeurs hépatiques, pulmonaires et rénales après une exposition à la NDMA, à une concentration de 0,2 mg/m^3 (Moiseev et Benemanskii, 1975). Un pouvoir cancérogène sur le foie, les poumons et les reins a été observé chez des souris exposées à la NDMA par l'eau potable (Terracini *et al.*, 1966; Clapp et Toya, 1970; Anderson *et al.*, 1979, 1986, 1992b) ou par inhalation (Moiseev et Benemanskii, 1975); l'accroissement de l'incidence des tumeurs a été observé à des concentrations de NDMA dans l'eau potable variant de 0,01 à 5 mg/L. Il est à noter que, pour certains de ces essais (p. ex., Terracini *et al.*, 1966), la période d'exposition à la NDMA a été relativement courte (c.-à-d. trois semaines). Chez les souris auxquelles la NDMA a été administrée par l'eau potable ou par voie intragastrique, l'exposition concomitante à l'éthanol a accru le pouvoir cancérogène de la NDMA sur les poumons (Anderson, 1988; Anderson *et al.*, 1992b); on attribue cet effet à l'inhibition par l'alcool du métabolisme de premier passage de la NDMA dans le foie. La NDMA a accru l'incidence des tumeurs du foie chez les hamsters qui avaient été exposés à cette substance par voie intratrachéale (Tanaka *et al.*, 1988). Par ailleurs, l'administration de NDMA à des rates gravides (par injection intrapéritonéale) ou à des souris gravides (par des tubes dans l'estomac) a augmenté la fréquence des tumeurs hépatiques et rénales chez les descendants (Alexandrov, 1968; Anderson *et al.*, 1989). Une incidence accrue de tumeurs rénales a aussi été observée chez des rats ayant reçu une dose unique de NDMA, par voie orale (Magee et

Barnes, 1962) ou intrapéritonéale (Hard et Butler, 1970a; McLean et Magee, 1970), à raison de 30 à 60 mg/kg-m.c.

Lors d'un essai biologique complet plus récent sur la cancérogénicité (conçu dans le but de fournir des données détaillées sur la relation entre l'exposition et les réactions), et prévoyant une exposition à vie (c.-à-d. que les animaux étaient exposés de façon continue jusqu'à leur mort naturelle), 15 groupes de doses formés de 60 rats mâles et de 60 rats femelles Colworth-Wistar ont ingéré de l'eau potable contenant de la NDMA selon une large fourchette de concentrations[1] (voir les tableaux 2 et 3) (Brantom, 1983; Peto *et al.*, 1991a,b). Selon les estimations, l'absorption journalière de NDMA a varié de 0,001 à 0,697 mg/kg-m.c. chez les mâles et de 0,002 à 1,224 mg/kg-m.c. chez les femelles. Un groupe témoin formé de 120 mâles et 120 femelles a consommé de l'eau potable exempte de NDMA (Brantom, 1983; Peto *et al.*, 1991a,b). Des groupes d'animaux ont été sacrifiés après 12 et 18 mois d'étude. Une augmentation reliée à la dose de l'incidence des tumeurs n'a été observée que dans le foie des mâles et des femelles (voir les tableaux 2 et 3), et c'est l'incidence des hépatocarcinomes et des cystadénomes biliaires qui a le plus augmenté. Dans d'autres sièges (notamment l'hypophyse et la thyroïde chez les mâles ainsi que l'hypophyse, l'utérus, le thymus et le tissu mammaire chez les femelles), l'incidence des tumeurs a diminué sous l'effet d'une exposition croissante à la NDMA. Parmi les effets non néoplasiques observés dans le foie, mentionnons la manifestation de nodules hyperplasiques et le rétrécissement des hépatocytes. Peto *et al.* (1991a,b) ont réalisé des analyses détaillées sur le lien entre la formation de tumeurs du foie chez ces animaux et la période d'exposition et la dose de NDMA administrée. Ces auteurs ont conclu que, chez les rats exposés à de faibles doses de NDMA dès l'âge de 6 semaines, la mortalité due au cancer du foie serait environ sept fois plus élevée chez les animaux dont la mort survient naturellement que chez ceux exposés à la nitrosamine pendant deux ans seulement.

2.4.3.4 Génotoxicité

Les résultats de nombreuses études réalisées *in vitro* sur des cellules de bactéries et de mammifères fournissent des preuves évidentes des effets mutagènes et clastogènes de la NDMA (preuves examinées dans CIRC, 1978; ATSDR, 1989). Une fréquence accrue de mutations géniques, d'altérations chromosomiques, d'échanges de chromatides soeurs et de synthèse non programmée d'ADN a été observée dans une grande variété de types de cellules, lors d'essais réalisés en présence ou en l'absence d'activation métabolique. Des résultats positifs ont été observés à la fois sur des cellules d'humains et de rongeurs.

Des preuves manifestes d'effets génétiques ont aussi été recueillies lors d'études *in vivo*. On a ainsi observé des effets clastogènes (p. ex., formation de micronoyaux, échanges de chromatides soeurs, aberrations chromosomiques) dans les cellules hépatiques (Tates *et al.*, 1980, 1983, 1986; Braithwaite et Ashby, 1988; Cliet *et al.*, 1989; Neft et Conner, 1989; Sawada *et al.*, 1991), les

[1] Les concentrations de NDMA étaient de 33, 66, 132, 264, 528, 1 056, 1 584, 2 112, 2 640, 3 168, 4 224, 5 280, 6 336, 8 448 et 16 896 µg/L.

cellules de la moelle osseuse (Bauknecht *et al.*, 1977; Wild, 1978; Neal et Probst, 1983; CSGMT, 1986; Neft et Conner, 1989; Krishna *et al.*, 1990; Sato *et al.*, 1992; Morrison et Ashby, 1994), les cellules de la rate (Neft et Conner, 1989; Krishna *et al.*, 1990), les lymphocytes du sang périphérique (Tates *et al.*, 1983; Sato *et al.*, 1992) et les spermatides (Cliet *et al.*, 1993), de même que dans les cellules de l'oesophage (Mehta *et al.*, 1987) et du rein (Robbiano *et al.*, 1997) de rongeurs (rats, souris ou hamsters) exposés à la NDMA par voie orale ou par injection intrapéritonéale. Chez les souris femelles, l'exposition par inhalation a accru la fréquence de la formation de micronoyaux dans les cellules de la moelle osseuse (Odagiri *et al.*, 1986). Des preuves de génotoxicité (aberrations chromosomiques, formation de micronoyaux, mutations géniques, ruptures de brins d'ADN) ont aussi été observées chez les descendants de hamsters (Inui *et al.*, 1979) et de souris (Bolognesi *et al.*, 1988) femelles qui avaient été exposées à la NDMA durant la gestation.

Chez des rongeurs (rats, souris ou hamsters) auxquels de la NDMA avait été administrée par voie orale ou par injection intrapéritonéale, des dommages à l'ADN ont été observés dans le foie, les reins et les poumons (Laishes *et al.*, 1975; Petzold et Swenberg, 1978; Abanobi *et al.*, 1979; Mirsalis et Butterworth, 1980; Brambilla *et al.*, 1981, 1987; Bermudez *et al.*, 1982; Cesarone *et al.*, 1982; Barbin *et al.*, 1983; Doolittle *et al.*, 1984; Kornbrust et Dietz, 1985; Loury *et al.*, 1987; Mirsalis *et al.*, 1989; Pool *et al.*, 1990; Brendler *et al.*, 1992; Jorquera *et al.*, 1993; Asakura *et al.*, 1994; Tinwell *et al.*, 1994; Webster *et al.*, 1996). Des dommages à l'ADN dans les lymphocytes T (Petzold et Swenberg, 1978), les cellules spermatiques (Cesarone *et al.*, 1979) et les cellules nasales et trachéales (Doolittle *et al.*, 1984) ont aussi été observés. La NDMA s'est également révélée mutagène au locus *lacI* (dans le foie) lors d'essais *in vivo* sur des souris transgéniques (Mirsalis *et al.*, 1993; Tinwell *et al.*, 1994; Butterworth *et al.*, 1998).

L'exposition à la NDMA peut causer la formation de bases méthylées à l'intérieur du génome (voir la section 2.4.3.7).

2.4.3.5 Toxicité pour la fonction de reproduction et le développement

Les données disponibles sur la toxicité de la NDMA sur la fonction de reproduction ou le développement se limitent essentiellement aux résultats obtenus lors d'études qui datent d'un certain nombre d'années. Dans un rapport publié par Anderson *et al.* (1978), les auteurs indiquent que le temps de conception a été retardé d'environ trois jours chez les souris femelles ayant ingéré de l'eau potable contenant 0,1 mg de NDMA/L, pendant 75 jours avant l'accouplement, par comparaison aux témoins non exposés; aucun autre effet sur la reproduction n'a été évalué durant cette étude. Dans une autre étude réalisée cette fois-ci sur des rats mâles, une injection intrapéritonéale unique de NDMA, à raison de 30 ou 60 mg/kg-m.c., a provoqué des lésions testiculaires (nécrose ou dégénérescence de l'épithélium des tubes séminifères) (Hard et Butler, 1970b).

Dans le cadre d'une étude sur une seule génération (Anderson *et al.*, 1978) ayant pour but d'évaluer les effets d'un certain nombre de substances sur la fonction de reproduction, des groupes de 20 souris femelles ont ingéré de l'eau potable contenant 0 ou 0,1 mg de NDMA/L pendant 75 jours

avant l'accouplement, puis tout au long de la gestation et de l'allaitement (absorptions journalière et totale estimées respectivement à 0,02 mg/kg-m.c. et 2 mg/kg-m.c). La proportion de décès (établie en fonction du nombre total de mortinatalités et de morts néonatales) a été deux fois plus élevée ($p < 0,05$) chez les animaux exposés à la NDMA que chez les témoins (proportions respectives de 20 % et 9,9 %), ceci en raison principalement de l'augmentation du nombre d'animaux mort-nés. L'exposition à la NDMA n'a eu aucun effet sur la consommation de liquide par la mère, la taille de la portée ou le poids moyen des animaux sevrés, et aucune anomalie macroscopique ou histopathologique régulière, qui puisse expliquer cette hausse de la mortalité, n'a été observée chez les foetus mort-nés ou les nouveau-nés morts. Lors d'une étude un peu plus récente réalisée sur des souris recevant des doses plus fortes de la nitrosamine, une seule injection intrapéritonéale de NDMA, à raison de 37 mg /kg-m.c. aux jours 16 ou 19 de la gestation, a provoqué le décès des foetus chez toutes les mères exposées; aucune létalité n'a été observée après l'administration de 7,4 mg de NDMA/kg-m.c.(Anderson *et al.*, 1989).

Le poids des foetus a diminué de façon significative ($p < 0,05$) après l'administration d'une dose orale unique de 20 mg de NDMA/kg-m.c. à des rates gravides, aux jours 15 ou 20 de la gestation (Nishie, 1983). Bien qu'aucune information n'ait été recueillie sur la survie des foetus ou la tératogénicité de la substance, des effets toxiques (réduction du gain pondéral, hépatotoxicité et décès) ont été observés chez les mères. Le décès des foetus s'est également produit dans un certain nombre d'études (citées dans ATSDR, 1989), réalisées sur des rates gravides à qui de la NDMA avait été administrée : 1) en dose orale unique (30 mg/kg-m.c.) entre les jours 1 et 12 (Alexandrov, 1974) ou 1 et 15 (Napalkov et Alexandrov, 1968) de la gestation; 2) par gavages répétés à raison de 1,4 à 2,9 mg/kg-m.c. par jour, pendant 7 jours ou plus durant la gestation (Napalkov et Alexandrov, 1968); ou 3) dans le régime alimentaire (apport de 5 mg/kg-m.c. par jour) à partir d'un jour non précisé au début de la gestation jusqu'au sacrifice au jour 20 de la gestation (Bhattacharyya, 1965). Bien qu'aucun effet tératogène n'ait été signalé durant ces études, il est difficile d'interpréter les résultats de ces études, en raison du manque d'information sur le protocole expérimental et les résultats obtenus, de l'absence de témoins et du manque d'information sur la toxicité chez la mère (ATSDR, 1989).

2.4.3.6 Neurotoxicité et effets sur le système immunitaire

On ne possède pas de données sur les effets de la NDMA sur le cerveau ou le système nerveux central des animaux exposés à cette substance.

Dans le cadre d'études où des souris femelles $B6C3F_1$ ont reçu des injections intrapéritonéales répétées de NDMA, à raison de 1,5, 3 ou 5 mg/kg-m.c. par jour pendant 14 jours, divers effets ont été observés sur le système immunitaire, notamment une suppression de l'immunité humorale avec réduction de la réponse des cellules formatrices d'anticorps IgM en présence d'hématies de mouton et une réduction de la prolifération des splénocytes en réponse aux lipopolysaccharides (résultats examinés dans Haggerty et Holsapple, 1990). On a aussi observé une diminution de la fonction des lymphocytes T (réduction de l'immunité à médiation cellulaire) et une réduction des réactions de prolifération en réponse à divers stimuli mitogéniques des lymphocytes T, une suppression de la réaction lymphocytaire mixte et de certaines réactions d'hypersensibilité retardée, ainsi qu'une diminution appréciable de la

résistance de l'hôte aux infections par *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus zooepidemicus* ou au virus de la grippe, ou aux tests de provocation par des cellules tumorales de souris B16F10.

Chez les souris femelles CD-1 ayant ingéré de l'eau potable contenant 1 ou 10 mg de NDMA/L pendant 30 à 120 jours, une suppression marquée de l'immunité humorale et de l'immunité à médiation cellulaire a été observée (Desjardins *et al.*, 1992). Aucun effet n'a été signalé chez les animaux ayant consommé de l'eau potable contenant 1 mg de NDMA/L.

2.4.3.7 Toxicocinétique et mode d'action

On ne possède pas de données quantitatives sur l'absorption ou la distribution de la NDMA chez les humains, après une exposition par voie orale, par inhalation ou par voie cutanée. Cependant, la manifestation de graves effets à la suite d'une exposition aiguë à la NDMA porte à conclure que cette nitrosamine est absorbée par le tube digestif et les poumons.

Des études réalisées sur des animaux de laboratoire montrent que la NDMA ingérée est rapidement et largement absorbée (Daugherty et Clapp, 1976; Diaz Gomez *et al.*, 1977; Kunisaki *et al.*, 1978), principalement dans la partie inférieure du tube digestif (Phillips *et al.*, 1975; Hashimoto *et al.*, 1976; Agrelo *et al.*, 1978; Pegg et Perry, 1981). Par ailleurs, la détection de la NDMA dans l'urine de rats et de chiens exposés par inhalation indique que cette nitrosamine est absorbée par les poumons; on ne possède toutefois aucune donnée quantitative fiable sur l'absorption de la NDMA après inhalation.

Une fois absorbée, la NDMA et ses métabolites sont largement distribués (Daugherty et Clapp, 1976; Anderson *et al.*, 1986) et la progéniture y est sans doute exposée par le lait maternel (Diaz Gomez *et al.*, 1986). Cette nitrosamine et ses métabolites ont été décelés dans les foetus de rongeurs gravides auxquels la substance avait été injectée (Althoff *et al.*, 1977; Johansson-Brittebo et Tjäve, 1979). L'analyse pharmacocinétique de la NDMA injectée par voie intraveineuse dans un certain nombre d'espèces de laboratoire indique que cette nitrosamine est rapidement éliminée du sang, son métabolisme faisant intervenir à la fois des composantes hépatiques et extrahépatiques. La NDMA et ses métabolites peuvent être excrétés dans l'urine ou exhalés sous forme de dioxyde de carbone.

Le métabolisme de la NDMA se fait par alpha-hydroxylation ou par dénitrosation de la nitrosamine. Dans les deux cas, on croit que le métabolisme fait intervenir un radical intermédiaire commun [$CH_3(CH_2\cdot)N–N=O$], produit par l'action du système d'oxydase à fonction mixte dépendant du cytochrome P-450[CYP2E1] (Haggerty et Holsapple, 1990; Lee *et al.*, 1996). Lors du métabolisme par alpha-hydroxylation, l'hydroxyméthylnitrosamine ($HOCH_2CH_3N–N=O$) qui se forme à partir du radical intermédiaire se décompose en formaldéhyde (lui-même ensuite transformé en dioxyde de carbone) et en monométhylnitrosamine ($CH_3NHN=O$). À cause de son instabilité, la monométhylnitrosamine subit une transformation pour former un ion fortement méthylant, l'ion méthyldiazonium ($CH_3N^+\bullet$ N), qui provoque l'alkylation des macromolécules biologiques comme l'ADN, l'ARN et les protéines. La conversion métabolique du radical intermédiaire par dénitrosation

peut mener à la formation de méthylamine (CH_3NH_2) et de formaldéhyde. Il ne semble pas y avoir de différences qualitatives entre le métabolisme de la NDMA chez les humains et les animaux de laboratoire.

À la lumière des résultats obtenus lors d'essais biologiques *in vitro* sur des cultures de cellules hépatiques de rats, Lee *et al.* (1996) attribuent l'hépatotoxicité de la NDMA à l'ion méthyldiazonium qui se forme par alpha-hydroxylation; la dénitrosation, par contre, contribuerait peu à l'effet hépatotoxique global de cette nitrosamine chez les rats. Les données disponibles portent fortement à croire que les effets toxicologiques de la NDMA dépendent directement de la transformation métabolique dépendante du cytochrome P-450[CYP2E1] de cette nitrosamine en des espèces chimiques hautement réactives. Par conséquent, les substances qui altèrent l'expression ou l'activité de cette protéine pourraient avoir une incidence sur les effets toxicologiques de la NDMA (Yang *et al.*, 1991; Anderson, 1992; Tsutsumi *et al.*, 1993; Barcelo *et al.*, 1996; Encell *et al.*, 1996; Espinosa-Aguirre *et al.*, 1996, 1997; Shu et Hollenberg, 1996, 1997). L'éthanol est un inhibiteur compétitif du métabolisme dépendant du cytochrome P-450[CYP2E1] de la NDMA. Dans des études réalisées sur les animaux de laboratoire, on a constaté que l'administration concomitante de NDMA et d'éthanol, plutôt que de NDMA seule, augmentait la biodisponibilité de la NDMA (administrée par voie orale) chez les singes et les souris (Anderson *et al.*, 1992a, 1994), les taux de cette nitrosamine mesurés dans divers tissus chez les souris (Anderson *et al.*, 1986), son temps de séjour dans le sang, le foie et les poumons chez les souris (Anderson *et al.*, 1994), la demi-vie d'élimination de la NDMA (administrée par voie intraveineuse ou par gavage) du sang chez les singes et les souris (Anderson *et al.*, 1992a, 1994) ainsi que la quantité de cette nitrosamine éliminée dans l'urine des rats et des singes (Swann *et al.*, 1984; Anderson *et al.*, 1992a).

L'exposition à la NDMA peut causer la formation de bases méthylées à l'intérieur du génome. Cette méthylation se produit après le métabolisme de la NDMA qui donne lieu à la formation de l'ion méthyldiazonium hautement réactif, sous l'action de l'oxydase à fonction mixte dépendante du cytochrome microsomique P-450[CYP2E1]. Le principal adduit de l'ADN qui se forme après une exposition à la NDMA est la N^7-méthylguanine (qui représente environ 65 % de tous les composés d'addition qui se forment initialement au moment de l'exposition); la O^6-méthylguanine est un adduit secondaire (qui représente environ 7 % de tous les adduits formés initialement). Parmi les autres adduits qui se forment en plus faibles quantités, mentionnons la N^3-méthyladénine et la O^4-méthylthymine.

Les données indiquent que la formation de O^6-méthylguanine consécutive à une exposition à la NDMA pourrait varier quantitativement en fonction de l'âge et de l'espèce, et que ces différences pourraient être liées à l'activité de la O^6-méthylguanine ADN-méthyltransférase – l'enzyme qui intervient dans la réparation de telles lésions. Lors d'une étude où une dose unique de 7 mg [^{14}C]NDMA/kg-m.c. a été injectée par voie intrapéritonéale à des souris nouveau-nées et adultes de souche Swiss Webster, les quantités de O^6-méthylguanine mesurées dans le foie ont été plus élevées chez les nouveau-nés que chez les adultes (Coccia *et al.*, 1988). Fait important à souligner, l'activité de la O^6-méthylguanine ADN-méthyltransférase a été plus forte chez les adultes que chez les nouveau-nés. Lors d'une étude précédente (Lindamood *et al.*, 1984) où des rats F344 et des souris C3H ou C57BL

avaient ingéré de l'eau potable contenant 10, 30 ou 100 mg de NDMA/L pendant 16 jours, on avait observé une augmentation de l'activité de la O^6-méthylguanine ADN-méthyltransférase hépatique chez les rats, mais une diminution chez les souris. Les quantités de cet adduit de l'ADN dans le foie ont été plus élevées chez les souris que chez les rats. Par ailleurs, une comparaison entre les deux souches de souris a révélé une plus grande accumulation de O^6-méthylguanine dans les hépatocytes des souris C3H que dans ceux des souris C57BL. Chez les souris, on a constaté que la formation d'adduits de la O^6-méthylguanine avec l'ADN dans les poumons était beaucoup plus élevée chez les animaux ayant reçu (par voie intragastrique) de la NDMA et de l'éthanol que chez ceux exposés uniquement à la nitrosamine (Anderson, 1992).

Camus *et al.* (1990) ont étudié les effets de la composition du régime alimentaire sur la méthylation de l'ADN dans le foie par la NDMA. Ces auteurs ont constaté que le taux de O^6-méthylguanine dans le foie était six fois plus élevé chez les rats à qui la NDMA avait été incorporée à un régime riche en gras pendant six semaines que chez les animaux ayant reçu la même dose de cette nitrosamine, dans un régime faible en gras.

Chez des singes à qui l'on avait administré (par voie orale) 0,1 mg de NDMA/kg-m.c, la O^6-méthylguanine a été décelée dans 32 tissus analysés (Anderson *et al.*, 1996). Les taux les plus élevés ont été observés dans la muqueuse de l'estomac et le foie, bien que des taux élevés aient aussi été décelés dans les leucocytes, l'oesophage, les ovaires, le pancréas, la vessie et l'utérus. Ces auteurs ont également remarqué une grande variation dans l'activité de la O^6-méthylguanine ADN-méthyltransférase, les différences étant parfois de l'ordre de 30 fois. L'activité la plus forte a été détectée dans la muqueuse de l'estomac, le foie, les reins et les poumons. Par ailleurs, les taux de O^6-méthylguanine dans divers tissus ont été plus élevés après une exposition concomitante à la NDMA et à l'éthanol (Anderson *et al.*, 1995, 1996). La formation de O^6-méthylguanine a été décelée dans le foie, les poumons, les reins, la rate et le cerveau de foetus, lors d'une étude où des singes Erythrocebus gravides ont reçu (par voie intragastrique) une dose unique de NDMA, à raison de 1 mg /kg-m.c.(Chhabra *et al.*, 1995).

On croit que l'activité mutagène et cancérogène de la NDMA s'exercerait (en partie) par l'intermédiaire de la méthylation de certaines bases précises à l'intérieur du génome. Bien qu'il ne semble pas y avoir de lien direct entre la formation de N^7-méthylguanine et l'apparition de tumeurs, un lien a été établi entre la formation et la persistance de la O^6-méthylguanine et la cancérogénicité et la mutagénicité de la NDMA (données révisées dans Haggerty et Holsapple, 1990; Swenberg *et al.*, 1991; Souliotis *et al.*, 1995). La capacité des cellules de réparer de tels adduits de l'ADN (en éliminant la O^6-méthylguanine par l'action d'une enzyme spécifique, la O^6-méthylguanine ADN-méthyltransférase) avant la division cellulaire joue sans doute un rôle déterminant dans la sensibilité des tissus à la formation de tumeurs.

La N^7-méthylguanine peut subir une dépurination, ce qui cause la formation de sites apuriniques, lesquels, s'ils ne sont pas réparés avant la réplication de l'ADN, peuvent provoquer la transversion de la guanine en thymine (Swenberg *et al.*, 1991). La O^6-méthylguanine et la O^4-méthylthymine (qui se

forme dans une proportion équivalant à environ 1 % de la quantité de O^6-méthylguanine) sont fortement promutagènes, car elles provoquent un mésappariement direct. Ainsi, la O^6-méthylguanine provoque des transitions où la paire guanine:cytosine est remplacée par la paire adénine:thymine (c.-à-d. G:C à A:T), alors que la O^4-méthylthymine provoque des transitions A:T à G:C (Swenberg *et al.*, 1991; Souliotis *et al.*, 1995). Le fait que les adduits de la O^6-méthylguanine avec l'ADN persistent plus longtemps dans les reins que dans le foie de rats ayant reçu une dose orale unique de 20 mg de NDMA/kg-m.c. vient corroborer des résultats antérieurs, selon lesquels une exposition aiguë à de telles doses de NDMA administrées par voie orale ou intrapéritonéale augmente l'incidence des tumeurs rénales mais non des tumeurs hépatiques chez les rats (Magee et Barnes, 1962; Schmidt et Murphy, 1966; Hard et Butler, 1970a; McLean et Magee, 1970). À l'inverse, l'administration orale de faibles doses de NDMA (c.-à-d. <2 mg/kg-m.c. par jour), pendant une longue période, augmente l'incidence des tumeurs du foie mais non du rein, chez ces mêmes animaux (Brantom, 1983; Lijinsky et Reuber, 1984; Peto *et al.*, 1991a,b), un phénomène que l'on attribue au métabolisme de premier passage de la NDMA dans le foie (Swenberg *et al.*, 1991).

Les données établissant un lien entre la formation de O^6-méthylguanine et l'apparition de tumeurs après une exposition à la NDMA ont récemment été révisées par Souliotis *et al.* (1995). Des transitions G:C à A:T ont été observées dans l'oncogène *ras* lors de la formation de tumeurs pulmonaires induites par la NDMA chez les souris (Devereux *et al.*, 1991), ainsi que dans le foie de souris transgéniques *lacI* ayant reçu une dose unique de 4 mg de NDMA/kg-m.c. (Mirsalis *et al.*, 1993) et dans le foie, les reins et les poumons de souris transgéniques *lacI* ayant reçu cinq doses quotidiennes de NDMA à raison de 1 mg /kg-m.c. (Wang *et al.*, 1998). De plus, les souris transgéniques chez qui on a observé l'expression de fortes concentrations de O^6-méthylguanine ADN-méthyltransférase dans le foie ont été moins sensibles que les témoins normaux à l'action cancérogène de la NDMA sur le foie (Nakatsuru *et al.*, 1993). Cependant, Souliotis *et al.* (1995) ont également souligné que la relation dose-effet, c'est-à-dire l'accumulation de O^6-méthylguanine dans l'ADN hépatique chez les rats ayant consommé (pendant 28 jours) de l'eau potable contenant des concentrations de NDMA similaires à celles utilisées dans l'étude menée au *BIBRA Toxicology International* (Brantom, 1983; Peto *et al.*, 1991a,b), ne correspondait pas rigoureusement à la relation entre la dose et la formation de tumeurs du foie observée lors de l'essai biologique sur la cancérogénicité.

2.4.4 Humains

Deux décès liés à l'ingestion aiguë de NDMA, et un troisième attribué à la consommation d'au moins quatre doses d'environ 250 à 300 mg de NDMA sur une période de deux ans, ont été signalés (Fussgänger et Ditschuneit, 1980; Pedal *et al.*, 1982). Une insuffisance hépatique a été observée dans les trois cas; de plus, les deux personnes décédées à la suite d'une exposition aiguë ont aussi souffert d'une hémorragie cérébrale. Dans deux décès faisant suite à une exposition à des concentrations inconnues de fumées de NDMA, un foie tuméfié et sensible à la palpation, une dilatation de la rate, une distension de l'abdomen et l'accumulation de liquide jaune dans la cavité péritonéale ont été observés chez un homme, avant son décès (Freund, 1937); chez l'autre personne décédée, une cirrhose du foie a

été constatée au moment de l'autopsie (Hamilton et Hardy, 1974). Dans deux autres cas non fatals impliquant une exposition à des fumées de NDMA, les effets observés incluaient la jaunisse, l'accumulation de liquide dans la cavité péritonéale, l'épuisement, des maux de tête, des crampes abdominales, des douleurs du côté gauche, des nausées et des vomissements (Freund, 1937; Hamilton et Hardy, 1974).

Les études épidémiologiques pertinentes incluent des études cas-témoins, dans le cadre desquelles on a évalué le risque potentiel de cancer de l'estomac (Risch *et al.*, 1985; González *et al.*, 1994; Pobel *et al.*, 1995), de cancer de la partie supérieure du tube digestif (Rogers *et al.*, 1995) et de cancer du poumon (Goodman *et al.*, 1992; De Stefani *et al.*, 1996), associé à l'ingestion de NDMA. Un accroissement relié à l'exposition du risque de cancer de l'estomac (González *et al.*, 1994; Pobel *et al.*, 1995), de cancer de la bouche, du larynx et de l'oesophage (Rogers *et al.*, 1995) et de cancer du poumon (Goodman *et al.*, 1992; De Stefani *et al.*, 1996) a été signalé; cependant, les tendances observées n'étaient pas toujours statistiquement significatives. Qui plus est, dans certains de ces rapports (Goodman *et al.*, 1992; González *et al.*, 1994; Pobel *et al.*, 1995), l'absorption estimative de NDMA a été établie de mémoire, c'est-à-dire que la personne devait se rappeler ce qu'elle avait consommé durant l'année précédant l'apparition de la maladie, ainsi qu'à partir des taux de cette nitrosamine dans les aliments consommés, lesquels taux ont été établis à partir des résultats d'autres études. Dans les études menées par De Stefani *et al.* (1996) et Rogers *et al.* (1995), par exemple, les sujets devaient se rappeler ce qu'ils avaient généralement consommé, respectivement durant les cinq et dix années ayant précédé la manifestation de la maladie. D'autres facteurs (p. ex., d'autres composants du régime alimentaire, l'exposition au travail) pourraient également contribuer aux risques accrus observés dans ces études.

Il semble n'y avoir aucune différence qualitative entre les rongeurs et les humains, en ce qui a trait à la formation d'adduits de l'ADN après une exposition à la NDMA. Dans un cas de présumée intoxication par la NDMA chez un homme, la méthylation de l'ADN hépatique a été observée aux deux positions N^7- et O^6 de la guanine (Herron et Shank, 1980). À l'aide d'une technique immunohistochimique, Parsa *et al.* (1987) ont décelé la formation de O^6-méthylguanine dans des explants de pancréas humain incubés *in vitro* en présence de NDMA.

3.0 ÉVALUATION PROPOSÉE DU CARACTÈRE « TOXIQUE » AU SENS DE LA LCPE

3.1 LCPE 11 *a*) : Environnement

L'évaluation du risque que pose une substance figurant sur la liste des substances d'intérêt prioritaire pour l'environnement se fonde sur les méthodes exposées dans Environnement Canada (1997a). L'analyse des voies d'exposition, puis la détermination des récepteurs sensibles, servent à sélectionner les paramètres de mesure pour l'évaluation environnementale (p. ex., effets négatifs sur la reproduction d'espèces sensibles de poissons dans une communauté). Pour chaque paramètre, on choisit une valeur estimée de l'exposition (VEE) et on détermine une valeur estimée sans effet observé (VESEO), en divisant la valeur critique de la toxicité (VCT) par un coefficient. On calcule pour chacun des paramètres de l'évaluation un quotient prudent (ou très prudent) [VEE/VESEO], afin de déterminer s'il existe ou non un éventuel risque écologique au Canada. Si ces quotients sont inférieurs à un, on peut en conclure que la substance ne pose pas de risque important pour l'environnement, et l'évaluation du risque se termine là. Si, cependant, le quotient est supérieur à un, il faut procéder, pour ce paramètre, à une analyse dans laquelle on pose des hypothèses plus réalistes et on examine la probabilité et l'ampleur des effets. Dans le deuxième cas, on tient davantage compte des causes de variabilité et d'incertitude dans l'analyse du risque.

3.1.1 Paramètres d'évaluation

Comme la NDMA n'est pas persistante dans l'environnement, ses effets sur l'environnement se manifesteront très probablement près des sources ponctuelles. De plus, les résultats de diverses enquêtes menées auprès des industries et des municipalités indiquent que les rejets de NDMA se produisent principalement dans l'eau. Lorsque la NDMA est libérée dans l'eau, la presque totalité y persiste et réagit dans le milieu aqueux. Compte tenu de la brève demi-vie de la NDMA dans l'air et des quantités qui y sont libérées, il est peu probable que cette substance ait des effets sur la faune qui se trouve à proximité des sources ponctuelles. Enfin, comme aucun rejet décelable n'a été observé dans les sédiments ou le sol et que la NDMA ne migre pas de l'eau vers ces autres milieux, ces derniers ne semblent pas constituer une source de préoccupation. L'évaluation de la NDMA libérée dans l'eau est donc axée sur les organismes qui y sont exposés, à proximité des sources ponctuelles.

3.1.1.1 Paramètres d'évaluation des rejets dans l'eau

Les paramètres d'évaluation incluent l'abondance et la survie des poissons, des invertébrés, des amphibiens et des algues. Ces organismes font partie intégrante des écosystèmes, chaque niveau trophique procurant des aliments au niveau suivant de la chaîne alimentaire aquatique. À titre d'exemple, les algues sont des producteurs primaires qui constituent la base de la chaîne alimentaire. L'abondance et la productivité des phytoplanctons sont importantes pour les écosystèmes

aquatiques, car les phytoplanctons servent de nourriture à une variété d'organismes et ils contrôlent ainsi le transfert d'énergie dans une portion de l'écosystème. Les cladocères comme *Daphnia magna* consomment des bactéries et des phytoplanctons et servent eux-mêmes de nourriture à de nombreuses espèces de poissons. Diverses espèces de poissons se nourrissent de végétaux aquatiques, de phytoplanctons, de zooplanctons, d'invertébrés benthiques, de vertébrés benthiques, etc., et les vertébrés carnivores se nourrissent de vertébrés omnivores. Le paramètre de mesure le plus sensible qui a été déterminé pour les espèces aquatiques est la croissance de l'algue verte (*Selenastrum capricornutum*).

Comme la NDMA est un puissant inducteur de lésions néoplasiques aiguës et chroniques chez les espèces aquatiques, l'on recourt dès lors à des paramètres d'évaluation qui témoignent de ces effets. La presque totalité des études menées sur diverses espèces se situant à différents niveaux trophiques ont révélé la formation de tumeurs après une exposition à la NDMA. Bien qu'il ne soit pas habituel d'utiliser un paramètre tumorigène comme indicateur d'un effet sur l'ensemble d'une population, un tel indicateur peut être utile lorsqu'une espèce menacée se trouve dans la région où sont déversés des effluents contenant de la NDMA. À l'heure actuelle, toutefois, on ne connaît pas encore très bien les répercussions de la formation de tumeurs chez les espèces environnementales.

3.1.2 Caractérisation du risque pour l'environnement

3.1.2.1 Organismes aquatiques

Compte tenu des sources d'émission de NDMA et du devenir de cette substance, et comme on ne possède pas de données sur ses concentrations dans le milieu aquatique ambiant à proximité des sources ponctuelles, les concentrations dans l'effluent terminal au point de rejet ont été utilisées comme mesure de l'exposition des organismes aquatiques. Des concentrations récentes ont été choisies pour refléter les expositions actuelles. La plus forte concentration de NDMA mesurée dans les eaux usées rejetées dans un plan d'eau était de 0,266 µg/L. Même si l'on s'attend à ce que cette concentration diminue, puisque l'entreprise en cause a installé une station d'épuration des eaux usées au début de 1998, cette valeur est utilisée comme VEE dans l'analyse très prudente sur l'exposition chronique des végétaux et des animaux aquatiques.

Pour l'exposition chronique des organismes aquatiques à la NDMA, la VCT est de 4 000 µg/L; cette valeur est basée sur la CE_{50} après 13 jours qui provoque l'inhibition de la croissance de l'algue verte (*Selenastrum capricornutum*). Cette valeur a été choisie à partir d'un ensemble de données recueillies dans plusieurs études menées sur au moins huit espèces d'organismes aquatiques, incluant des phytoplanctons, des zooplanctons, des poissons, des amphibiens et des invertébrés. Il est important de souligner qu'il y a eu formation de tumeurs, dans la deuxième étude la plus sensible. Khudoley (1977) a observé la formation de tumeurs du foie chez 44 % des grenouilles (*Rana temporaria*) après 203 jours d'exposition à une concentration de 5 000 µg/L. Cependant, comme il est précisé à la section 3.1.1.1, on ne peut pour l'instant déterminer les conséquences de la formation de tumeurs en tant qu'effet sur l'ensemble d'une population.

Pour une analyse très prudente, la VESEO est déterminée en divisant la VCT par un coefficient de 100, ceci afin de tenir compte, premièrement de l'incertitude résultant de la conversion d'une CE_{50} à court terme en une valeur chronique sans effet observé; deuxièmement, de l'extrapolation depuis des conditions en laboratoire à celles sur le terrain et, troisièmement, des variations de sensibilité entre les espèces et à l'intérieur d'une même espèce. La VESEO ainsi calculée est de 40 µg/L.

Le quotient très prudent est calculé en divisant la VEE (0,266 µg/L) par la VESEO pour l'algue verte, comme suit :

$$\text{Quotient} = \frac{\text{VEE}}{\text{VESEO}}$$

$$= \frac{0{,}266\ \mu g/L}{40\ \mu g/L}$$

$$= 0{,}007$$

Comme le quotient très prudent est inférieur à un, il est peu probable que les rejets de NDMA aient des effets néfastes sur les populations d'organismes aquatiques au Canada.

3.1.2.2 Discussion de l'incertitude

Cependant, cette évaluation du risque pour l'environnement comporte un certain nombre de sources d'incertitude. Ainsi, les concentrations de NDMA dans certaines régions du Canada pourraient être plus élevées que celles qui ont été déterminées et utilisées pour la présente évaluation. Bien que l'on possède peu, voire pas, de données sur la présence de NDMA dans le sol, les sédiments et l'air au Canada, on ne croit pas que la NDMA soit présente dans ces milieux ou, si elle l'était, les concentrations seraient extrêmement faibles, étant donné l'absence de sources d'émission de NDMA dans ces milieux et l'improbabilité que la NDMA diffuse dans ces milieux à partir de l'eau. On possède des données adéquates sur les concentrations de NDMA dans l'eau, à proximité de sources industrielles ponctuelles, comme des usines de fabrication de produits en caoutchouc. Les données qui ont servi à la présente évaluation sont jugées acceptables, car elles sont tirées d'études récentes sur la surveillance de la pollution de l'eau, lesquelles ont porté notamment sur des lieux contaminés connus, situés dans le sud-ouest de l'Ontario. On s'attend à ce que les sources ponctuelles soient celles qui présentent les plus fortes émissions de NDMA, vu la présence de précurseurs de la NDMA dans l'effluent et les eaux réceptrices.

En ce qui a trait aux effets de la NDMA sur les organismes aquatiques, l'incertitude vient de ce que les effets potentiels sur l'écosystème ont été établis par extrapolation à partir des données disponibles sur la toxicité. Les données sur la toxicité pour le biote aquatique sont toutefois jugées

adéquates, car elles incluent une variété d'espèces de différents niveaux trophiques. Et, bien que certaines études soient relativement anciennes (années 60 aux années 80), elles sont généralement de bonne qualité et sont considérées acceptables aux fins de l'évaluation. Afin de réduire l'incertitude découlant de l'extrapolation, un coefficient approprié a été utilisé dans l'analyse du risque pour l'environnement, pour calculer une VESEO.

3.2 LCPE 11 *b*) : Environnement essentiel pour la vie humaine

On estime que la contribution potentielle de la NDMA à la destruction de l'ozone stratosphérique, à la formation d'ozone troposphérique et aux changements climatiques est négligeable. Le PRP et le PCOP sont tous deux surestimés. De plus, l'incidence environnementale des émissions de NDMA dans l'atmosphère sera bien inférieure à celle du composé de référence pour ce qui est de la formation d'ozone, en l'occurrence l'éthylène, car les quantités de NDMA rejetées sont beaucoup plus faibles.

3.3 LCPE 11 *c*) : Santé humaine

3.3.1 Exposition estimative de la population

Les données sur les taux de NDMA dans les différents milieux de l'environnement au Canada, qui peuvent servir de base à l'établissement d'estimations sur l'exposition de la population, sont limitées, à la fois dans le temps et l'espace. Les activités de surveillance de la présence de NDMA dans les aliments au Canada, qui ont été menées sur une base relativement intensive durant les années 70 et 80, ont ralenti au cours des dernières années. De même, les enquêtes sur la présence de NDMA dans l'air ambiant au Canada (principalement à proximité des sources ponctuelles) n'ont été menées qu'en Ontario, au début des années 90. Les données sur les concentrations de NDMA dans l'eau potable ne sont elles aussi disponibles que pour l'Ontario; dans ce dernier cas, toutefois, la collecte des données se poursuit depuis le début des années 90. Enfin, pour ce qui est des produits de consommation, des enquêtes sont faites périodiquement depuis le début des années 80 pour vérifier la présence de NDMA dans les tétines de biberons et les suces au Canada. En revanche, on ne possède aucune donnée sur les concentrations, au Canada, de NDMA dans l'air intérieur, les produits d'hygiène et de beauté (p. ex., les cosmétiques) ou encore les produits du tabac quoique, dans le cas des cosmétiques, il soit interdit de soumettre des notifications pour des produits contenant des nitrosamines dans des proportions supérieures à 10 µg/kg.

Des estimations ponctuelles de l'absorption quotidienne (par kilogramme de masse corporelle), basées sur ces quelques données et sur les valeurs de référence pour le poids corporel, les volumes inhalés et les quantités d'aliments et d'eau potable consommées chaque jour, sont présentées pour six groupes d'âge, au tableau 4. Il s'agit de fourchettes d'estimations raisonnablement les plus pessimistes de l'absorption journalière, basées sur des données antérieures, qui indiquent que l'absorption quotidienne de NDMA peut atteindre jusqu'à 0,03 µg/kg-m.c. par jour. Il est impossible d'établir des estimations justifiables de l'absorption journalière moyenne actuelle de NDMA pour la population

générale, compte tenu du caractère limité des données canadiennes disponibles (et plus particulièrement des données récentes). Malgré ces limitations, si l'on considère que les limites inférieures des fourchettes des estimations raisonnablement les plus pessimistes constituent les limites supérieures des estimations de l'exposition moyenne de la population, alors il est peu probable que l'absorption journalière de NDMA à partir de l'air extérieur (à proximité des sources ponctuelles), l'eau et les aliments dépasse 0,008 µg/kg-m.c. par jour, dans la population générale. D'après les hypothèses qui sous-tendent les estimations raisonnablement les plus pessimistes, la majeure partie de l'absorption quotidienne peut être attribuée à la consommation d'aliments contaminés par la NDMA durant la transformation, la conservation ou la préparation. Il convient toutefois de noter que les premières données sur lesquelles sont basées les estimations pour les aliments ne sont peut-être plus représentatives aujourd'hui, puisque des modifications ont été introduites depuis lors aux méthodes de transformation et de contrôle des aliments, afin de limiter la formation de NDMA dans les aliments. L'absorption de NDMA par inhalation d'air contaminé par des rejets atmosphériques provenant de sources industrielles ponctuelles contribue dans une proportion légèrement moindre à l'absorption journalière totale[2] et un apport encore moindre est attribué à la consommation d'eau potable contenant de la NDMA, selon les résultats d'une enquête sur les stations d'épuration de l'eau en Ontario. Les données disponibles (lesquelles, il faut le préciser, ne sont peut-être pas représentatives) indiquent toutefois que les eaux souterraines contaminées à proximité des sources ponctuelles industrielles peuvent, dans certains cas, provoquer l'absorption de quantités supérieures à celles provenant de l'ensemble des autres milieux réunis.

On ne possède aucune donnée sur les concentrations de NDMA dans l'air intérieur, hors des milieux de travail, au Canada. La NDMA est une des *N*-nitrosamines présentes dans la fumée de cigarette et dans la fumée de tabac ambiante. Dans d'autres pays, des concentrations de NDMA aussi élevées que 0,24 µg/m^3 ont été décelées dans l'air intérieur contaminé par la fumée de tabac ambiante. Si l'on présume que la population est exposée à cette concentration maximale dans l'air intérieur pendant 21 heures par jour (EHD, 1998), alors les estimations de la limite supérieure de l'absorption par inhalation varient de 0,04 à 0,13 µg/kg-m.c. par jour.

De même, on ne possède aucune donnée sur les concentrations de NDMA dans la fumée principale de cigarette au Canada. Les données recueillies aux États-Unis indiquent que la concentration de NDMA dans la fumée principale peut varier de 4 ng par cigarette (Adams *et al.*, 1987) à 278 ng par cigarette (Kataoka *et al.*, 1997). Si l'on présume que le fumeur adulte consomme en moyenne 20 cigarettes par jour, alors l'absorption estimative de NDMA varie entre 0,080 et 5,6 µg par fumeur par jour, soit entre 0,001 et 0,08 µg/kg-m.c. par jour. Il convient de noter que la limite supérieure de cette fourchette d'estimations de l'absorption journalière pour les fumeurs (soit 0,08 µg/kg-m.c. par jour) est cinq fois plus élevée que la limite supérieure de la fourchette des estimations raisonnablement

[2] Comme la NDMA n'a pas été décelée dans le seule enquête disponible sur l'air non exposé à des sources industrielles ponctuelles (Windsor, Ontario) (MEO, 1994b), ces données ont été considérées inadéquates pour servir de base à l'estimation de l'absorption de NDMA dans l'air ambiant par la population générale résidant dans un milieu urbain, exempt de sources ponctuelles

les plus pessimistes de l'absorption chez les adultes provenant de l'air, de l'eau et des aliments (0,016 µg/kg-m.c. par jour, comme l'indique le tableau 4).

Les estimations raisonnablement les plus pessimistes de l'absorption journalière de NDMA pour tous les groupes d'âge, par suite de l'ingestion d'eau souterraine contaminée, varient de 0,03 à 0,31 µg/kg-m.c. par jour (voir le tableau 4). Ces estimations sont fondées sur les concentrations minimale (1,3 µg/L) et maximale (2,9 µg/L) de NDMA mesurées dans des puits d'alimentation à Elmira (Ontario), en 1989 (ECO LOGIC, 1989). L'eau souterraine à cet endroit avait été contaminée par des rejets en provenance d'une usine située à proximité.

Aucune estimation de l'absorption journalière de NDMA provenant de l'ingestion de bière ne figure dans les estimations raisonnablement les plus pessimistes sur l'absorption par les aliments, qui sont présentées au tableau 4. À des fins de comparaison, la concentration maximale de NDMA (0,59 µg/L) la plus récemment décelée dans la bière canadienne (Sen *et al.*, 1996) et le taux moyen de consommation quotidienne de bière (EHD, 1998) ont servi à établir les estimations raisonnablement les plus pessimistes de l'absorption journalière, lesquelles varient de <0,0002 à 0,0009 µg/kg-m.c. par jour.

Sur la base de la concentration maximale (10 µg/kg) de nitrosamines autorisée dans les cosmétiques au Canada (Green, 1995), l'absorption cutanée potentielle de NDMA par un shampoing a été estimée selon différents scénarios d'utilisation (ECETOC, 1994). Un shampoing a été choisi pour ces calculs, car c'est dans un shampoing vendu en Allemagne que l'on a décelé la plus forte concentration (24 µg/kg) de NDMA dans des produits d'hygiène et de beauté (Spiegelhalder et Preussmann, 1984). L'absorption journalière estimée de 0,00002 µg/kg-m.c., qui a été calculée à partir de ces données (Santé Canada, 1999), est inférieure par plusieurs ordres de grandeur aux estimations raisonnablement les plus pessimistes de l'absorption journalière combinée provenant de l'air, de l'eau et des aliments, lesquelles sont résumées au tableau 4.

3.3.2 Caractérisation du danger

Les données disponibles sont compatibles avec l'hypothèse voulant que les effets toxicologiques de la NDMA soient dus, en grande partie, à l'alkylation des macromolécules biologiques (p. ex., l'ADN, l'ARN et les protéines) par l'ion méthyldiazonium qui se forme durant le métabolisme. Les voies présumées du métabolisme de la NDMA sont similaires chez les rongeurs et les humains.

3.3.2.1 Cancérogénicité

L'information pertinente à l'évaluation de la cancérogénicité de la NDMA est tirée d'études épidémiologiques (cas–témoin) sur la population générale, d'essais biologiques de la carcinogenèse réalisés sur des animaux de laboratoire, ainsi que de données complémentaires sur la génotoxicité et le métabolisme de ce composé, de même que sur son interaction avec les macromolécules biologiques.

Bien que la base de données soit assez limitée, les données provenant des études épidémiologiques portent tout au moins à croire à l'existence d'un lien entre l'exposition à la NDMA et plusieurs formes de cancer (notamment de l'estomac et du poumon). Dans deux des trois études cas–témoin, on a observé une relation positive entre l'absorption de NDMA et le cancer de l'estomac (González *et al.*, 1994; Pobel *et al.*, 1995); cette relation n'a toutefois pas été observée dans une autre étude où les cancers de la bouche, du larynx et de l'oesophage ont été étudiés séparément (Rogers *et al.*, 1995). Dans deux études récentes cas–témoin, où des mesures plus approfondies que celles utilisées pour les études précitées sur le cancer de l'estomac ont été appliquées pour tenir compte des facteurs de confusion, des liens évidents entre l'exposition et les réactions ont été observés entre la NDMA et le cancer du poumon (Goodman *et al.*, 1992; De Stefani *et al.*, 1996). Dans presque toutes les études, les liens entre les cancers à l'étude et les nitrates, les nitrites et la NDMA ont été examinés; les résultats obtenus ont été assez cohérents, le lien avec le cancer étant surtout observé avec la NDMA. Les résultats concernant les effets des nitrites ont été variables, tandis que les nitrates ont eu en général un effet protecteur. Bien que les estimations de l'absorption pour ces études aient été établies de mémoire, c'est-à-dire que les sujets devaient se rappeler les aliments consommés, et bien que l'on n'ait pas tenu compte de facteurs de confusion comme la consommation d'alcool, les données satisfont, du moins en partie, à certains des critères habituels de causalité entre l'ingestion de NDMA et le cancer.

Même si, à l'exception d'une étude récente très exhaustive, les essais biologiques sur la carcinogenèse de la NDMA datent d'assez longtemps et sont considérés assez limités selon les critères d'aujourd'hui, le poids de la preuve sur le pouvoir cancérogène de la NDMA chez des espèces de mammifères est néanmoins cohérent et convaincant. Qui plus est, le profil de formation des tumeurs est caractéristique d'un mode d'action où la carcinogenèse est due à une interaction directe avec le matériel génétique. Selon les études disponibles, la NDMA a provoqué la formation de tumeurs chez toutes les espèces examinées (souris, rats, hamsters), dans certains cas à des doses relativement faibles, sans égard à la voie d'exposition (orale, inhalation, cutanée). Il y a eu formation de tumeurs dans un large éventail de tissus, notamment le foie, les cellules de Leydig, les poumons, les reins et la cavité nasale, en l'absence d'effets non néoplasiques significatifs, dans le nombre limité d'études où ces effets ont été bien examinés. Dans les cas où cette donnée a été fournie, le délai avant l'apparition de la première tumeur a été relativement court. L'incidence de tumeurs précises s'est accrue après l'administration d'une dose unique ou de doses répétées pendant de courtes périodes (deux à trois semaines); des tumeurs ont aussi été décelées chez les descendants de rates et de souris femelles exposées durant la gestation.

Dans des cellules d'humains et de rongeurs exposées *in vitro*, la NDMA a régulièrement eu des effets mutagènes et clastogènes. Des preuves manifestes d'effets génétiques ont aussi été observées dans un certain nombre de tissus d'animaux exposés à cette substance. Fait intéressant à souligner, les effets génotoxiques ont été décelés dans des tissus (p. ex., le foie, les reins et les poumons) où se forment fréquemment des tumeurs après une exposition expérimentale à la NDMA.

Bien que l'on ne connaisse pas parfaitement le mécanisme par lequel la NDMA provoque la formation de tumeurs, il est probable que les adduits de l'ADN (en particulier la O^6-méthylguanine), qui

se forment sous l'action de l'ion méthyldiazonium issu du métabolisme de cette nitrosamine, contribuent de façon significative au pouvoir cancérogène de cette substance. L'augmentation des taux de O^6-méthylguanine, lors d'une exposition concomitante à la NDMA et à l'éthanol, illustre bien l'importance du métabolisme dans la médiation des effets toxicologiques de la NDMA; l'éthanol est en effet un inhibiteur compétitif de l'oxydase à fonction mixte dépendante du cytochrome P-450. Par ailleurs, les taux de cet adduit que l'on croit important sont plus élevés chez les nouveau-nés que chez les animaux adultes exposés à des doses similaires de NDMA, sans doute à cause de l'activité plus faible de la O^6-méthylguanine ADN-méthyltransférase chez les jeunes animaux. Les taux sont également plus élevés chez les animaux dont le régime alimentaire est riche en gras. Les voies présumées du métabolisme de la NDMA sont similaires chez les rongeurs et les humains; de fait, la formation de O^6-méthylguanine a été décelée dans des tissus humains exposés à la NDMA.

Par conséquent, compte tenu de l'abondance de preuves sur la cancérogénicité de la NDMA chez des animaux de laboratoire, de l'existence de preuves indiquant que la NDMA interagit directement avec l'ADN (ce qui constitue un mode d'action compatible avec la formation de tumeurs), ainsi que de l'absence apparente de différences qualitatives entre les espèces dans le métabolisme de cette substance, il est fort probable que la NDMA soit cancérogène pour les humains.

3.3.2.2 Effets non néoplasiques

Les données sur les effets néfastes (autres que le cancer) pour la santé des humains qui sont associés à l'exposition à la NDMA sont limitées. Dans certains exposés de cas, une insuffisance hépatique, des hémorragies cérébrales et la mort ont été attribuées à l'ingestion de NDMA. Différents effets résultant d'une exposition à des quantités non précisées de NDMA atmosphérique ont été aussi signalés, notamment une tuméfaction du foie et de la rate, une cirrhose hépatique, la jaunisse, l'ascite et la mort.

Les données sur les effets non néoplasiques chez les animaux de laboratoire, associés à une exposition à la NDMA sont elles aussi limitées, et on attribue ce fait à l'importance qui a été accordée à l'étude du pouvoir cancérogène de cette substance. Des effets sur le foie et les reins ont été observés lors d'études toxicologiques (antérieures) par doses répétées; on a aussi noté des effets embryotoxiques et embryocides lors d'études sur le développement réalisées il y a un certain nombre d'années et où l'exposition a été faite par doses uniques, ainsi qu'un éventail d'effets immunologiques (suppression de l'immunité humorale et à médiation cellulaire) réversibles aux concentrations les plus faibles.

3.3.3 Analyse exposition–réponse

Chez les humains, l'ingestion constitue la principale voie d'exposition à la NDMA dans la population générale, y compris ceux qui vivent à proximité de sources ponctuelles. Comme on possède peu de données sur la relation entre l'exposition et les réactions qui permettrait de déterminer les paramètres critiques de mesure après l'inhalation ou une exposition cutanée à la NDMA, la quantification de la relation dose–effet se limite ici à l'exposition par ingestion.

Il n'a pas été jugé approprié d'incorporer des paramètres d'échelle pour tenir compte des variations qui existent entre les rongeurs et les humains dans le rapport entre la surface et la masse corporelle, pour mesurer la relation exposition-réponse à partir des données expérimentales sur des animaux, car il est très probable que le pouvoir cancérogène de la NDMA s'exerce principalement par la production d'un métabolite actif (c.-à-d. l'ion méthyldiazonium).

3.3.3.1 Cancérogénicité

Le cancer est manifestement le paramètre critique de mesure pour la quantification de la relation exposition-réponse, en vue de la caractérisation du risque que présente la NDMA. Il s'agit du paramètre qui a été le mieux caractérisé pour cette substance. Qui plus est, les tumeurs se forment généralement aux concentrations les plus faibles, par comparaison aux concentrations habituellement reconnues pour provoquer des effets non néoplasiques. Une incidence accrue de tumeurs hépatiques a ainsi été observée à des doses aussi faibles que 0,1 mg/kg-m.c. par jour chez les rats, et la génotoxicité de la NDMA (incluant la formation des adduits avec l'ADN présumés critiques), pour laquelle le poids de la preuve est extrêmement cohérent et convaincant, joue manifestement un rôle critique dans le développement de tumeurs. On a par ailleurs observé une augmentation du double des mortinatalités et des mortalités néonatales (combinées) chez les souris ayant reçu une dose journalière estimative de 0,02 mg de NDMA/kg-m.c. par jour, pendant 75 jours avant l'accouplement, puis durant la gestation et l'allaitement. L'exposition à la NDMA n'a toutefois eu aucun effet sur la consommation de liquide par la mère, la taille de la portée ou le poids corporel moyen des petits, et aucune anomalie macroscopique ou histopathologique régulière, qui puisse expliquer cette hausse de la mortalité, n'a été observée chez les foetus mort-nés ou les nouveau-nés décédés. Cet accroissement de la mortalité n'a pas été observé dans une autre étude où des doses plus élevées de la nitrosamine (injection intrapéritonéale unique de 7,4 mg de NDMA/kg-m.c. aux jours 16 ou 19 de gestation) ont été administrées à des souris (Anderson *et al.*, 1989).

La quantification de la relation entre l'exposition à la NDMA et la manifestation du cancer s'appuie sur des études réalisées sur des animaux de laboratoire, car les données épidémiologiques actuelles – bien qu'elles laissent croire à une association possible entre l'ingestion de NDMA et le cancer – sont insuffisantes pour servir de base à la caractérisation de la relation exposition–réponse. Le métabolisme de la NDMA ne semble toutefois pas différer, sur le plan *qualitatif*, chez les humains et les animaux de laboratoire, et rien ne porte à croire que les réactions qualitatives chez les humains seraient différentes.

L'étude citée par Brantom (1983) et par Peto *et al.* (1991a,b) est de loin celle qui convient le mieux à l'analyse de la relation entre l'exposition à la NDMA et les effets cancérogènes de cette substance; cette étude prévoyait l'administration de NDMA incorporée à l'eau potable à un grand nombre (n = 15) de groupes de doses (n = 60) de rats mâles et femelles. Les autres essais biologiques disponibles ont été réalisés plus tôt et sont beaucoup plus limités (p. ex., groupes de dose unique, groupes de petite taille et examen histopathologique se limitant souvent à un seul tissu).

La dose tumorigène$_{05}$ (DT_{05}, c'est-à-dire la dose qui cause une augmentation de 5 % de l'incidence de tumeurs par rapport au niveau de référence) a été calculée, d'abord en ajustant le modèle à plusieurs niveaux aux données sur la relation dose–effet. Le modèle à plusieurs niveaux est représenté par la formule suivante :

$$P(d) = 1 - e^{-q_0 - q_1 d - \ldots - q_k d^k}$$

où d est la dose, k est le nombre de groupes de doses dans l'étude moins un, $P(d)$ est la probabilité qu'une tumeur se forme chez l'animal à la dose d et $q_i > 0$, $i = 1,\ldots,k$ sont les paramètres à estimer. Les DT_{05} ont ensuite été calculées à la dose D qui satisfait la relation suivante :

$$\frac{P(C) - P(0)}{1 - P(0)} = 0{,}05$$

Pour chacun des trois ajustements des modèles, on a effectué un test χ_2 de manque d'ajustement. Les degrés de liberté pour ce test correspondent à k moins le nombre de q_i pour lesquels les estimations diffèrent de zéro. Une valeur de p inférieure à 0,05 indique un manque significatif d'ajustement.

L'étude citée par Brantom (1983) et Peto *et al.* (1991a,b) a porté sur 15 groupes de doses et témoins, ce qui constitue un nombre exceptionnellement élevé. Les groupes ayant reçu les doses plus élevées, et pour lesquels on a observé un repli de la courbe dose-effet, ont été éliminés des calculs de la DT_{05}. En plus de ne fournir aucune information supplémentaire sur la forme de la courbe dose-effet dans l'intervalle de la DT_{05}, ces groupes contribuent au manque d'ajustement du modèle. De plus, une baisse extrême est probablement une indication qu'une autre cause, qui s'est manifestée avant la formation des tumeurs, est à l'origine du décès des animaux.

Deux méthodes ont été utilisées pour ajuster les modèles au grand nombre de groupes de doses. Dans la première méthode, des modèles quadratiques (c.-à-d. des modèles où $k = 2$) ont été ajustés à la série complète de données desquelles ont été supprimés tous les groupes contribuant à un repli de la partie supérieure de la courbe dose–effet. Tout modèle où k était supérieur à 2 n'a pas convergé lorsque les modèles ont été ajustés à la série complète de données. La deuxième méthode consistait à réduire le nombre de groupes de doses à 10 (ou moins) en éliminant d'abord les groupes de doses supérieures contribuant au repli, puis en regroupant des groupes de doses similaires adjacents. Le regroupement a été effectué en faisant la moyenne du niveau de dose, puis en additionnant le nombre de tumeurs pour les deux groupes. Global82 (Howe et Crump, 1982) a ensuite été utilisé pour ajuster les modèles complets à niveaux multiples aux données réduites. À l'exception des cystadénomes biliaires chez les femelles, ces modèles n'ont pas présenté un manque significatif d'ajustement. Par contre, ils ont semblé dans l'ensemble surestimer le risque dans l'intervalle de la DT_{05}, de sorte que les valeurs des DT_{05} sont peut-être trop prudentes. Comme rien n'indique une relation dose-effet dans le cas des angiosarcomes chez les femelles, ces données n'ont pas été modélisées pour calculer la DT_{05}.

Même après avoir réduit les données à 10 groupes de doses, le modèle à plusieurs niveaux a continué d'afficher à l'occasion un manque d'ajustement, en raison principalement du nivellement de la relation dose-effet aux doses plus élevées. Or comme on a besoin d'un bon ajustement dans l'intervalle de la DT_{05}, les groupes recevant les doses plus élevées ont été systématiquement éliminés jusqu'à ce qu'on obtienne un ajustement raisonnable. Les données tirées de l'étude de Brantom (1983) et Peto *et al.* (1991a,b), qui ont finalement été utilisées pour calculer les DT_{05} causant la formation de tumeurs hépatiques chez les rats mâles et femelles, sont présentées respectivement aux tableaux 5 et 6.

Après avoir comparé les deux méthodes d'ajustement, il a semblé que la deuxième donnait une meilleure description de la relation dose–effet dans l'intervalle de la DT_{05}. Ces ajustements ont donc été utilisés pour calculer les DT_{05} finales. Les graphiques représentant les données groupées et les modèles ajustés finals sont présentés à la figure 2. Les DT_{05} et l'information sur l'ajustement des modèles sont présentées au tableau 7. Dans le cas des rats femelles, les valeurs de la DT_{05} (limite inférieure de confiance de 95 % ou *l.i.c.*) varient de 34 µg/kg-m.c. par jour (*l.i.c.* à 95 % = 18 µg/kg-m.c. par jour) dans le cas des cystadénomes biliaires hépatiques, à 82 µg/kg-m.c. par jour (*l.i.c.* à 95 % = 61 µg/kg-m.c. par jour) pour les hépatocarcinomes. Chez les rats mâles, les valeurs de la DT_{05} (*l.i.c.* à 95 %) fluctuent entre 35 µg/kg-m.c. par jour (*l.i.c.* à 95 % = 29 µg/kg-m.c. par jour) pour les cystadénomes biliaires hépatiques et 78 µg/kg-m.c. par jour (*l.i.c.* à 95 % = 48 µg/kg-m.c. par jour) pour les angiosarcomes hépatiques.

Après une analyse exhaustive des résultats de cet essai biologique, Peto *et al.* (1984) ont défini la relation suivante entre l'incidence cumulative de tumeurs du foie chez les rates Colworth-Wistar, la durée d'exposition et la dose :

$$IC = 51{,}45(d + 0{,}1)^6 \times t^7$$

où IC est l'incidence cumulative, d est la dose exprimée en mg/kg-m.c. par jour et t est la durée d'exposition, en années. Pour les sujets mâles, la relation entre l'incidence cumulative de tumeurs du foie, la durée d'exposition et la dose est représentée par la formule suivante :

$$IC = 37{,}43(d + 0{,}1)^6 \times t^7$$

où les termes sont les mêmes que ceux précités.

3.3.3.2 Effets non néoplasiques

Les données sur les effets non néoplasiques de la NDMA chez les humains sont insuffisantes pour caractériser la relation entre l'exposition et les réactions.

Des effets sur le foie (p. ex., vacuolisation des hépatocytes, pathologies de la veine porte et nécrose ou hémorragie) et les reins (p. ex., dilatation des glomérules et léger épaississement de la capsule de Bowman), une « congestion » de la rate et des poumons et des hémorragies gastro-

intestinales ont été observés lors d'études subchroniques et à court terme effectuées il y a plusieurs années, sur des animaux ayant reçu plus de 0,2 mg de NDMA/kg-m.c. par jour. Des effets embryotoxiques et embryocides ont été signalés dans un certain nombre d'études, elles aussi réalisées il y a plusieurs années et mal documentées, après une exposition orale à de fortes doses (toxiques pour la mère) variant de 20 à 30 mg/kg-m.c. par jour ou à des doses plus faibles administrées de façon répétée (1,4 à 2,9 mg/kg-m.c. par jour par gavage, ou 5 mg/kg-m.c. par jour incorporées au régime alimentaire); aucun effet tératogène n'a été signalé. Dans un rapport présentant les résultats d'une étude sur une seule génération de souris (Anderson *et al.*, 1978), on a observé une augmentation du double du nombre de mortinatalités et de morts néonatales (combinées) après l'administration de 0,1 mg/L (absorption journalière estimée de 0,02 mg de NDMA/kg-m.c.). La confiance qu'on accorde à la signification de ce résultat est toutefois mitigée, vu l'absence d'une estimation plus fiable de l'absorption, l'absence d'effets significatifs sur d'autres paramètres de la fonction de reproduction, l'absence de changements histopathologiques pouvant expliquer l'accroissement de la mortalité, ainsi que l'absence de toute augmentation de la mortalité des foetus chez les mères ayant reçu une dose totale plus élevée de NDMA (Anderson *et al.*, 1989).

Bien que l'on ait observé une suppression de l'immunité à médiation cellulaire et de l'immunité humorale chez les souris ayant ingéré de l'eau potable contenant des doses de NDMA supérieures à environ 0,05 µg/kg-m.c. par jour, pendant 30 à 120 jours, ces effets se sont révélés entièrement réversibles dans les 30 jours suivant l'arrêt de l'exposition.

En résumé, à la lumière des études documentées actuellement disponibles, les effets non néoplasiques associés à la NDMA ont rarement été observés de façon régulière. Par ailleurs, dans les cas où de tels effets ont été observés, ceux-ci se sont généralement manifestés (sauf dans le cas de l'étude sur la reproduction portant sur une seule génération) à des doses supérieures à celles ayant provoqué un accroissement de l'incidence de tumeurs dans d'autres études (ce dernier effet a été observé à des doses aussi faibles qu'environ 0,1 mg/kg-m.c. par jour, chez les rats). De plus, compte tenu de l'importance critique probable de la génotoxicité de la NDMA, comme le démontre le poids de la preuve cohérent et convaincant sur l'induction de tumeurs, le cancer est manifestement le paramètre critique pour la quantification de la relation exposition-réponse en vue de la caractérisation du risque, et les mesures basées sur ce paramètre couvriront les autres effets non néoplasiques qui ont été déclarés.

3.3.4 Caractérisation du risque pour la santé humaine

Il convient de noter que, à l'exception de la surveillance de la NDMA dans les approvisionnements en eau de l'Ontario, la plupart des échantillonnages et des analyses pour évaluer la présence de ce contaminant dans l'environnement ont été faits sur les sources — c'est-à-dire qu'ils se sont limités aux aliments les plus susceptibles de contenir ce contaminant ou aux milieux à proximité de sources industrielles[3]. En outre, même si les estimations de l'absorption de NDMA par les aliments sont présentées principalement pour établir des comparaisons avec les autres milieux, les premières données sur lesquelles s'appuient ces estimations ne sont peut-être plus représentatives de la situation qui existe

[3] La NDMA n'a pas été décelée dans une enquête unique sur l'air ambiant non exposé à des sources ponctuelles.

aujourd'hui, puisque des modifications ont été apportées aux méthodes de transformation et de contrôle des aliments, afin de limiter la formation de NDMA dans les aliments. Bien que le système canadien de notifications des cosmétiques interdise la présentation de cosmétiques contenant un taux de nitrosamines supérieur à 10 µg/kg, et à l'exception des tétines et des suces dont la concentration maximale en nitrosamines ne doit pas dépasser celle prescrite dans la *Loi sur les produits dangereux* et son règlement d'application, on ignore en grande partie la teneur en NDMA des autres produits en caoutchouc offerts au Canada. Par conséquent, en raison principalement des limites des données actuelles, la caractérisation du risque pour la santé humaine s'appuie essentiellement sur les données recueillies dans les milieux contaminés, situés à proximité de sources industrielles ponctuelles, c'est-à-dire sur les données recueillies à plusieurs emplacements en Ontario, au début des années 90.

Dans le cas de substances comme la NDMA, dont l'action tumorigène est probablement le résultat d'une interaction directe avec le matériel génétique, on compare les estimations de l'exposition aux estimations quantitatives du pouvoir cancérogène (indice du pouvoir d'exposition ou IPE), pour caractériser le risque et guider l'établissement des priorités quant aux futures mesures à prendre (c.-à-d. l'analyse des options visant à réduire l'exposition) en vertu de la LCPE. Des valeurs similaires de la DT_{05} causant la formation de tumeurs hépatiques ont été calculées pour les rats mâles et femelles exposés à la NDMA lors de l'étude critique (Brantom, 1983; Peto *et al.*, 1991a,b). La DT_{05} la plus faible a été de 34 µg/kg-m.c. par jour (formation de cystadénomes biliaires chez les femelles), la limite inférieure de confiance à 95 % étant de 18 µg/kg-m.c. par jour (tableau 7). Le tableau qui suit présente les marges entre le pouvoir cancérogène de la NDMA et son absorption estimative, d'après les concentrations de cette substance détectées dans l'air ambiant et dans l'eau potable contaminée (eaux souterraines), à proximité de sources ponctuelles et dans des échantillons d'eau potable prélevés dans l'ensemble de la province d'Ontario. À la lumière de cette information (peut-être non représentative), qui est basée sur des analyses de surveillance à court terme de l'air ambiant (et de l'eau potable contaminée) à proximité d'installations industrielles, on considère que la priorité de l'étude des options visant à réduire l'exposition à la NDMA à proximité de telles sources ponctuelles est élevée.

Absorption journalière estimative de NDMA	**DT_{05} (*l.i.c.* à 95 %) (µg/kg-m.c. par jour)**	**Marge entre le pouvoir cancérogène et l'absorption estimative**	**Indice du pouvoir d'exposition (IPE)**	**Priorité des mesures à prendre (Santé Canada, 1994)**
0,011 µg/kg-m.c. par jour estimation la plus pessimiste maximale de l'absorption journalière de NDMA basée sur les concentrations moyennes tronquées dans l'air ambiant, tout près de sources ponctuelles (tableau 4)	34 (18)	3 100 (1600)	$3{,}2 \times 10^{-4}$ ($6{,}3 \times 10^{-4}$)	Élevée (Élevée)
Eau potable en Ontario (tableau 4) :				

Absorption journalière estimative de NDMA	DT_{05} (*l.i.c.* à 95 %) (µg/kg-m.c. par jour)	Marge entre le pouvoir cancérogène et l'absorption estimative	Indice du pouvoir d'exposition (IPE)	Priorité des mesures à prendre (Santé Canada, 1994)
0,0013 µg/kg-m.c. par jour estimation de l'absorption journalière maximale de NDMA, basée sur la concentration moyenne	34 (18)	26 200 (13 800)	$3,8 \times 10^{-5}$ ($7,3 \times 10^{-5}$)	Modérée (Modérée)
0,004 µg/kg-m.c. par jour estimation de l'absorption journalière maximale de NDMA, basée sur la concentration maximale mesurée	34 (18)	8 500 (4 500)	$1,2 \times 10^{-4}$ ($2,2 \times 10^{-4}$)	Modérée (Élevée)
Eau potable contaminée (c.-à-d. eau de puits à proximité d'une installation industrielle au Canada) (tableau 4)				
0,14 µg/kg-m.c. par jour estimation la plus pessimiste maximale de l'absorption journalière de NDMA, basée sur la concentration minimale mesurée	34 (18)	240 (130)	$4,2 \times 10^{-3}$ ($7,7 \times 10^{-3}$)	Élevée (Élevée)
0,31 µg/kg-m.c. par jour estimation la plus pessimiste maximale de l'absorption journalière de NDMA, basée sur la concentration maximale mesurée	34 (18)	100 (60)	$1,0 \times 10^{-2}$ ($1,7 \times 10^{-2}$)	Élevée (Élevée)

3.3.5 Incertitudes et degré de confiance liés à la caractérisation du risque pour la santé humaine

Les estimations quantitatives de l'absorption de NDMA comportent un haut degré d'incertitude. À l'exception des cas de rejets directs dans l'atmosphère par des industries, les concentrations de NDMA dans l'air extérieur sont généralement inférieures aux limites de détection, malgré la sensibilité des méthodes qui existent pour en déceler la présence. Les cas où la NDMA a été détectée dans l'air extérieur, à proximité de sources ponctuelles industrielles, se limitent à quelques emplacements du sud de l'Ontario où les concentrations mesurées ont été extrêmement variables et fortement tributaires de la direction du vent et de la proximité du lieu d'échantillonnage avec la source ponctuelle. Une autre incertitude vient du fait que l'analyse s'appuie sur une hypothèse prudente, à savoir que les concentrations moyenne et maximale, établies à partir des mesures sur de courtes périodes, sont similaires à la concentration moyenne sur 24 heures à ces emplacements. En réalité, toutefois, il est probable que les concentrations moyennes sur une plus longue période soient moins élevées, d'au moins un ordre de grandeur. Comme on ne connaît pas la proportion de la population générale qui est

directement touchée par les émissions atmosphériques industrielles contenant de la NDMA, mais qu'il est probable que cette proportion soit faible, on met fortement en doute la pertinence d'utiliser les estimations raisonnablement les plus pessimistes de l'absorption par inhalation pour l'ensemble de la population.

Il existe également une grande incertitude concernant les concentrations de NDMA dans l'air intérieur des résidences et des lieux publics du Canada, vu l'absence de données pertinentes. Dans d'autres pays, la fumée de tabac ambiante a contribué à la présence de taux élevés de NDMA dans l'air intérieur des lieux publics où il était permis de fumer, mais on ne possède aucune donnée sur les concentrations dans des lieux résidentiels. On peut malgré tout être certain, à un degré raisonnablement élevé, que l'exposition quotidienne à la fumée de tabac ambiante au Canada donnerait lieu à l'absorption de quantités de NDMA qui seraient d'un à deux ordres de grandeurs supérieures à l'absorption résultant de toute autre voie d'exposition. Et, bien que l'on ne possède pas de données sur la teneur en NDMA de la fumée principale produite par la consommation de cigarettes au Canada, on peut affirmer avec un haut niveau de certitude que l'absorption journalière de NDMA par les fumeurs est supérieure à celle des non-fumeurs.

Les concentrations de NDMA dans l'eau potable au Canada comportent elles aussi un certain degré d'incertitude. Les données disponibles ne portent en effet que sur la province d'Ontario, où les concentrations de NDMA sont généralement inférieures aux limites de détection des méthodes de mesure utilisées. La formation de NDMA dans l'eau potable d'un petit nombre de stations d'épuration en Ontario a donné lieu à des efforts intensifs visant à déterminer la cause de cette contamination et à réduire au minimum la formation de cette substance. On ne possède cependant aucune donnée sur ce risque de contamination dans d'autres provinces. Des concentrations beaucoup plus élevées de NDMA dans les puits d'approvisionnement n'ont été mesurées qu'à un seul endroit, dans le sud de l'Ontario; les eaux souterraines à cet endroit avaient été contaminées par une installation industrielle située à proximité. Bien qu'il puisse s'agir d'un incident isolé car aucune autre donnée ne fait état de la contamination de l'eau souterraine destinée à la consommation humaine, ailleurs au Canada, ces données indiquent le risque (qui existait du moins dans le passé) de contamination des eaux souterraines, à proximité des sources industrielles ponctuelles.

Il persiste également un degré modéré d'incertitude concernant l'absorption de NDMA par les aliments dans lesquels ce contaminant se forme durant la transformation, la conservation ou la préparation. À la suite du dépistage de la NDMA dans des aliments, des efforts de surveillance relativement intensifs ont été entrepris à l'échelle internationale et ceux-ci ont permis de cibler un nombre relativement faible de catégories d'aliments pour lesquelles des mesures correctrices ont permis de réduire au minimum la formation de NDMA. Cependant, même si l'on s'entend généralement pour dire que les concentrations de NDMA dans les aliments des pays développés sont aujourd'hui moins élevées qu'elles ne l'étaient par le passé, on ne possède pas de données représentatives sur les concentrations récentes ou actuelles de NDMA dans les aliments consommés au Canada. L'incertitude vient de l'hypothèse voulant que les concentrations maximales antérieures peuvent être utilisées pour établir les estimations raisonnablement les plus pessimistes de l'absorption actuelle de NDMA par

ingestion. Un autre facteur ajoute à cette incertitude : on présume en effet que la concentration de NDMA est nulle dans le grand nombre d'aliments pour lesquels on ne possède pas de données sur les concentrations de NDMA. À noter toutefois qu'une telle hypothèse est plausible, car la plupart de ces aliments sont peu susceptibles de contenir à la fois des amines précurseurs et des agents de nitrosation.

Les concentrations maximales antérieures de NDMA dans les aliments au Canada ont servi de base pour établir les estimations raisonnablement les plus pessimistes de l'absorption, mais le taux quotidien moyen de consommation de ces aliments par habitant a été présumé. Cependant, il ne fait aucun doute que certaines personnes dans la population générale consomment leurs aliments ou boissons favoris dans des taux bien supérieurs à ces moyennes par habitant. À titre d'exemple, le taux moyen de consommation quotidienne de bière par habitant pour les adultes (les 20 à 59 ans) a été établi à 111 mL/jour (EHD, 1998); cependant, un adulte qui consommerait plusieurs bières par jour en absorberait peut-être 1 L/jour — chez ces personnes, l'absorption de NDMA par la bière serait donc 10 fois plus élevée.

On peut dire, avec un degré raisonnable de certitude, que l'exposition de la population générale à la NDMA par des produits d'hygiène et de beauté est minime, car le système de notification des cosmétiques au Canada interdit la présentation de cosmétiques ayant une concentration en nitrosamines supérieure à 10 µg/kg. Une certaine incertitude persiste toutefois, vu l'absence de preuves quant à l'existence de programmes systématiques de surveillance pour assurer le respect de ce règlement.

Les effets non néoplasiques associés à une exposition à la NDMA n'ont pas été bien étudiés. Bien que les effets non néoplasiques chez les animaux de laboratoire n'aient été généralement observés qu'à des doses supérieures à celles associées à un accroissement de l'incidence de tumeurs (soit environ 0,1 mg/kg-m.c. par jour chez les rats), un rapport fait état de mortinatalités et de morts néonatales (combinées) observées lors d'une étude sur une génération unique, au cours de laquelle des souris ont reçu une dose estimative de 0,02 mg/kg-m.c. par jour, pendant 75 jours. La signification de cette conclusion sur le plan biologique est incertaine, et des études supplémentaires dans ce domaine permettraient d'obtenir des données plus concluantes quant aux effets potentiels sur la reproduction associés à une exposition prolongée à de faibles doses de NDMA.

Enfin, on peut affirmer avec un haut degré de certitude que la génotoxicité de la NDMA (laquelle est le résultat sans doute de la formation de la O^6-méthylguanine dans l'ADN) joue un rôle déterminant dans la cancérogénicité de cette substance. De plus, compte tenu du nombre exceptionnellement élevé de groupes de doses ayant servi à l'étude critique, la caractérisation de la relation exposition-réponse liée à l'induction de tumeurs par la NDMA chez les animaux de laboratoire est jugée optimale. D'après la DT_{05} la plus élevée, qui a été déterminée dans l'étude où la relation entre l'exposition et les effets a été le mieux caractérisée (c.-à-d. celle où 82 µg/kg-m.c. par jour a provoqué la manifestation d'hépatocarcinomes chez des rates), l'IPE serait environ 2,5 fois inférieur aux indices calculés (à la section 3.3.4), d'après la formation de cystadénomes biliaires hépatiques chez les rates. La *l.i.c.* à 95 % de la plus faible DT_{05} sur laquelle sont basés les IPE est de 18 µg/kg-m.c. par jour, alors que l'estimation du maximum de vraisemblance est de 34 µg/kg-m.c. par jour.

3.4 Conclusions proposées

LCPE 11*a*) : D'après les données disponibles, la NDMA ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité ou une concentration ou dans des conditions ayant ou de nature à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement.

LCPE 11*b*) : D'après les données disponibles, la NDMA ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité ou une concentration ou dans des conditions constituant ou de nature à constituer un danger pour l'environnement essentiel à la vie humaine.

LCPE 11*c*) : D'après les données disponibles, on conclut que la NDMA pénètre dans l'environnement en une quantité ou une concentration ou dans des conditions constituant ou de nature à constituer un danger pour la vie ou la santé humaine au Canada. Cette démarche est compatible avec l'objectif visant à réduire le plus possible l'exposition à des substances susceptibles de causer le cancer en interagissant directement avec le matériel génétique; elle évite aussi d'avoir à établir un niveau arbitraire de risque *de minimis* pour la détermination du caractère « toxique » au sens de la LCPE. D'après les estimations les plus pessimistes, on considère qu'il faut accorder une priorité élevée à l'étude des options visant à réduire l'exposition à la NDMA dans l'air ambiant, à proximité de sources ponctuelles.

Conclusion générale proposée : À la lumière d'une évaluation critique des données pertinentes, il est proposé que la NDMA soit considérée comme « toxique » au sens de l'article 11 de la LCPE.

3.5 Considérations relatives au suivi (mesures à prendre)

Un certain nombre de mesures ont déjà été prises au Canada pour limiter l'exposition du grand public à la NDMA. Depuis 1975, le risque de formation de ce contaminant dans les aliments a été réduit, par suite des modifications apportées aux méthodes de transformation des aliments, dont certaines en vertu de la *Loi canadienne sur les aliments et drogues* et ses règlements d'application. Il est en outre interdit de soumettre des notifications pour des cosmétiques dont les taux de nitrosamines dépasseraient 10 µg/kg et, en vertu de la *Loi sur les produits dangereux* et son règlement d'application, les tétines de biberons et les suces ne peuvent contenir plus de 10 mg de *N*-nitrosamines volatiles totales par kilo.

Cependant, même si diverses mesures ont été prises pour réduire l'exposition du grand public au Canada, on ne possède pas de données récentes sur la teneur en NDMA des aliments et des produits en caoutchouc au Canada – à l'exception des tétines et des suces. Qui plus est, si l'on fait exception des activités de surveillance menées en Ontario au début des années 90, on ignore largement le potentiel d'exposition à la NDMA à proximité des sources ponctuelles au Canada. Les participants au programme volontaire ARET se sont toutefois engagés à réduire les émissions totales de NDMA de 6000 g en 1993 à 87 g d'ici l'an 2000 (Secrétariat ARET, 1998).

Aussi semble-t-il justifié de poursuivre la surveillance des taux de nitrosamines (y compris la NDMA) dans les aliments au Canada, afin de vérifier s'il y a eu réduction. La détermination de la présence potentielle de nitrosamines (incluant la NDMA) dans les produits en caoutchouc, autres que les tétines de biberons et les suces, pourrait elle aussi être justifiée, en particulier dans le cas des produits avec lesquels les jeunes enfants (qui portent tout à la bouche) viennent en contact.

À la lumière des données limitées qui se dégagent des enquêtes de surveillance à court terme de l'air ambiant et de l'eau à proximité d'installations industrielles, on considère qu'il faut accorder une priorité élevée à l'étude des options visant à réduire l'exposition à la NDMA à proximité de telles sources ponctuelles. Il est donc recommandé de mener des études plus approfondies de l'ampleur de l'exposition des populations à proximité des sources ponctuelles, afin d'étayer les mesures de gestion du risque.

Il est également recommandé d'optimiser les méthodes de traitement de l'eau potable, afin de réduire au minimum la formation de NDMA. Il faudrait notamment évaluer la pertinence d'un coagulant précis utilisé pour le traitement de l'eau, le prémélange polyamine/alun, lequel a été mis en cause dans la contamination de l'eau potable par la NDMA en Ontario.

Comme la NDMA peut être libérée directement dans l'environnement par l'application de certains pesticides, il faudrait également continuer de surveiller le taux de cette nitrosamine dans les produits visés par la *Loi sur les produits antiparasitaires*. Comme il était précisé à la section 2.2.2.2, les activités de surveillance menées par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire indiquent que la norme d'examen (1 µg/g) est rarement dépassée.

Enfin, comme il est pratique courante au Canada d'épandre des boues d'épuration sur les terres agricoles, et compte tenu du risque d'assimilation par les végétaux, il est recommandé de surveiller les concentrations de NDMA dans ces boues, afin de déterminer dans quelle mesure cette pratique peut contribuer à l'exposition des organismes humains et autres.

Comme il est probable que la NDMA soit cancérogène pour les humains à des niveaux d'exposition relativement faibles, et qu'il n'existe à l'heure actuelle aucune utilisation commerciale de cette substance au Canada, il est recommandé d'interdire la fabrication, l'importation et l'utilisation de la NDMA afin d'en prévenir l'introduction sur le marché canadien.

4.0 BIBLIOGRAPHIE

Abanobi, S.E., E. Farber et D.S.R. Sarma. 1979. Persistence of DNA damage during development of liver angiosarcoma in rats fed dimethylnitrosamine, *Cancer Res.* 39: 1592-1596.

Adams, J.D., K.J. O'Mara-Adams et D. Hoffmann. 1987. Toxic and carcinogenic agents in undiluted mainstream smoke and sidestream smoke of different types of cigarettes, *Carcinogenesis* 8(5): 729-731.

Agrelo, C., J.C. Phillips, B.G. Lake, R.C. Longland et S.D. Gangolli. 1978. Studies on the gastrointestinal absorption of *N*-nitrosamines: effect of dietary constituents, *Toxicology* 10: 159-167.

Alexandrov, V.A. 1968. Blastomogenic effect of dimethylnitrosamine on pregnant rats and their offspring, *Nature* 218: 280-281.

Alexandrov, V.A. 1974. [Embryotoxicité et oncogénicité transplacentaire des dialkylnitrosamines symétriques chez la progéniture du rat], *Bull. Exp. Biol. Med.* 78: 1308-1310 (en russe) [cité dans ATSDR, 1989].

Althoff, J., P. Pour, C. Grandjean et S. Marsh. 1977. Transplacental effects of nitrosamines in Syrian hamsters, *Z. Krebsforsch.* 90: 79-86.

Anderson, L.M. 1988. Increased numbers of *N*-nitrosodimethylamine-initiated lung tumours in mice by chronic co-administration of ethanol, *Carcinogenesis* 9: 1717-1719.

Anderson, L.M. 1992. « Modulation of nitrosamine metabolism by ethanol: implications for cancer risk ». *In* : R.R. Watson (éd.), *Alcohol and cancer*, CRC Press, Boca Raton, (Fla.). p. 17-54.

Anderson, L.M., A. Giner-Sorolla, D. Ebeling et J.M. Budinger. 1978. Effects of imipramine, nitrite, and dimethylnitrosamine on reproduction in mice, *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 19: 311-327.

Anderson, L.M., L.J. Priest et J.M. Budinger. 1979. Lung tumorigenesis in mice after chronic exposure in early life to a low dose of dimethylnitrosamine, *J. Natl. Cancer Inst.* 62: 1553-1555.

Anderson, L.M., G.W. Harrington, H.M. Pylypiw, Jr., A. Hagiwara et P.N. Magee. 1986. Tissue levels and biological effects of *N*-nitrosodimethylamine in mice during chronic low or high dose exposure with or without ethanol, *Drug Metab. Dispos.* 14(6): 733-739.

Anderson, L.M., A. Hagiwara, R.M. Kovatch, S. Rehm et J.M. Rice. 1989. Transplacental initiation of liver, lung, neurogenic, and connective tissue tumors by *N*-nitroso compounds in mice, *Fundam. Appl. Toxicol.* 12: 604-620.

Anderson, L.M., R. Koseniauskas, E.S. Burak, T.J. Moskal, C.T. Gombar, J.M. Phillips, E.B. Sansone, S. Keimig, P.N. Magee, J.M. Rice et G.W. Harrington. 1992a. Reduced blood clearance and increased urinary excretion of *N*-nitrosodimethylamine in patas monkeys exposed to ethanol or isopropyl alcohol, *Cancer Res.* 52: 1463-1468.

Anderson, L.M., J.P. Carter, D.L. Logsdon, C.L. Driver et R.M. Kovatch. 1992b. Characterization of ethanol's enhancement of tumorigenesis by *N*-nitrosodimethylamine in mice, *Carcinogenesis* 13: 2107-2111.

Anderson, L.M., R. Koseniauskas, E.S. Burak, D.L. Logsdon, J.P. Carter, C.L. Driver, C.T. Gombar, P.N. Magee et G.W. Harrington. 1994. Suppression of *in vivo* clearance of *N*-nitrosodimethylamine in mice by cotreatment with ethanol, *Drug Metab. Dispos.* 22: 43-49.

Anderson, L.M., S.K. Chhabra, P.V. Nerurkar, V.L. Souliotis et S.A. Kyrtopoulos. 1995. Alcohol-related cancer risk: a toxicokinetic hypothesis, *Alcohol* 12: 97-104.

Anderson, L.M., V.L. Souliotis, S.K. Chhabra, T.J. Moskal, S.D. Harbaugh et S.A. Kyrtopoulos. 1996. *N*-Nitrosodimethylamine-derived O^6-methylguanine in DNA of monkey gastrointestinal and urogenital organs and enhancement by ethanol, *Int. J. Cancer* 66: 130-134.

Arai, M., Y. Aoki, K. Nakanishi, Y. Miyata, T. Mori et N. Ito. 1979. Long-term experiment of maximal non-carcinogenic dose of dimethylnitrosamine for carcinogenesis in rats, *Gann* 70: 549-558.

ARET (Accélération de la réduction et de l'élimination des toxiques), Secrétariat. 1998. *Leaders environnementaux 2 : Action volontaire sur les substances toxiques*, mise à jour, Ottawa (Ont.), 49 p.

Asakura, S., S. Sawada, H. Daimon, T. Fukuda, K. Ogura, K. Yamatsu et C. Furihata. 1994. Effects of dietary restriction on induction of unscheduled DNA synthesis (UDS) and replicative DNA synthesis (RDS) in rat liver, *Mutat. Res.* 322: 257-264.

Atkinson, R. 1985. Kinetics and mechanisms of the gas-phase reactions of hydroxyl radicals with organic compounds under atmospheric conditions, *Chem. Rev.* 85: 69-201.

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). 1989. *Toxicological profile for N-nitrosodimethylamine*. Préparé par la Syracuse Research Corporation pou. le compte de

l'ATSDR, en collaboration avec la U.S. Environmental Protection Agency. U.S. Public Health Service, Washington (D.C.) 119 p.

Ayanaba, A. et M. Alexander. 1974. Transformation of methylamines and formation of a hazardous product, dimethylnitrosamine, in samples of treated sewage and lake water, *J. Environ. Qual.* 3: 83-89.

Ballantine, J. 1997. Communication personnelle (lettre datée du 24 septembre 1997). Division des affaires réglementaires et des innovations, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire, Santé Canada.

Barbin, A., J.-C. Bérézíat et H. Bartsch. 1983. Evaluation of DNA damage by the alkaline elution technique in liver, kidneys and lungs of rats and hamsters treated with *N*-nitroso-dialkylamines, *Carcinogenesis* 4: 541-545.

Barcelo, S., J.M. Gerdiner, A. Gescher et J.K. Chipman. 1996. CYP2E1-mediated mechanism of anti-genotoxicity of the broccoli constituent sulforaphane, *Carcinogenesis* 17: 277-282.

Barnes, J.M. et P.N. Magee. 1954. Some toxic properties of dimethylnitrosamine, *Br. J. Ind. Med.* 11: 167-174 [cité dans ATSDR, 1989].

Bauknecht, Th., W. Vogel, U. Bayer et D. Wild. 1977. Comparative *in vivo* mutagenicity testing by SCE and micronucleus induction in mouse bone marrow, *Hum. Genet*. 35: 299-307.

Bermudez, E., J.C. Mirsalis et H.C. Eales. 1982. Detection of DNA damage in primary cultures of rat hepatocytes following *in vivo* and *in vitro* exposure to genotoxic agents, *Environ. Mutagen.* 4: 667-679.

Bhattacharyya, K. 1965. Fetal and neonatal responses to hepatotoxic agents, *J. Pathol. Bacteriol.* 90: 151-161 [cité dans ATSDR, 1989].

Biaudet, H., L. Mouillet et G. Debry. 1997. Migration of nitrosamines from condoms to physiological secretions, *Bull. Environ. Contam. Toxicol*. 59: 847-853.

BIBRA Toxicology International. 1997. *N-Nitrosodimethylamine (NDMA)*. Rapport préparé pour Santé Canada. Carshalton, Surrey (R.-U.).

BIBRA Toxicology International. 1998. *Endogenous formation of N-nitrosamines*. Rapport préparé pour Santé Canada. Carshalton, Surrey (R.-U.).

Bolognesi, C., L. Rossi et L. Santi. 1988. A new method to reveal the genotoxic effects of *N*-nitrosodimethylamine in pregnant mice, *Mutat. Res*. 207: 57-62.

Braithwaite, I. et J. Ashby. 1988. A non-invasive micronucleus assay in the rat liver, *Mutat. Res.* 203: 23-32.

Brambilla, G., M. Cavanna, A. Pino et L. Robbiano. 1981. Quantitative correlation among DNA damaging potency of six *N*-nitroso compounds and their potency in inducing tumor growth and bacterial mutations, *Carcinogenesis* 2: 425-429.

Brambilla, G., P. Carlo, R. Finollo et L. Sciabà. 1987. Dose–response curves for liver DNA fragmentation induced in rats by sixteen *N*-nitroso compounds as measured by viscometric and alkaline elution analyses, *Cancer Res.* 47: 3485-3491.

Brantom, P.G. 1983. *Dose–response relationships in nitrosamine carcinogenesis.* Thèse de doctorat, Université de Surrey, Guildford (R.-U.). British Industrial Biological Research Association (BIBRA), Carshalton, Surrey (R.-U.). 158 p.

Brendler, S.Y., A. Tompa, K.F. Hutter, R. Preussmann et B.L. Pool-Zobel. 1992. *In vivo* and *in vitro* genotoxicity of several *N*-nitrosamines in extrahepatic tissues of the rat, *Carcinogenesis* 13: 2435-2441.

Brunnemann, K.D. et D. Hoffmann. 1978. *Analysis of volatile nitrosamines in tobacco smoke and polluted indoor environments. Chemical studies on tobacco smoke,* LIX, CIRC, publication scientifique n° 19: 343-356.

Budavari, S., M.J. O'Neil, A.S. Smith et P.E. Heckelman. 1989. *The Merck Index — An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals*, 11e édition. Merck & Company, Inc., Rahway (N.J.), 1606 p.

Bunce, N. 1996. *Atmospheric properties of substances on the Priority Substances List #2 (PSL2).* Rapport préparé à contrat pour Environnement Canada, Ottawa (Ontario), Université de Guelph, Guelph (Ont.), 13 p.

Butterworth, B.E., M.V. Templin, A.A. Constan, C.S. Sprankle, B.A. Wong, L.J. Pluta, J.I. Everitt et L. Recio. 1998. Long-term mutagenicity studies with chloroform and dimethylnitrosamine in female *lac I* transgenic B6C3F$_1$ mice, *Environ. Mol. Mutagen.* 31: 248-256.

Bysshe, S.B. 1982. « Bioconcentration factor in aquatic organisms ». *In :* W.J. Lyman, W.F. Reehl et D.H. Rosenblatt (éd.), *Handbook of chemical property estimation methods.* American Chemical Society, Washington (D.C.), p. 5-6.

Callahan, M.A., M.W. Slimak, N.W. Gabel, I.P. May, C.F. Fowler, J.R. Freed, P. Jennings, R.L. Durfee, F.C. Whitemore, B. Maestri, W.R. Mabey, B.R. Holt et C. Gould. 1979. *Water*

related environmental fate of 129 priority pollutants, Versar, Inc., Springfield (Va.) (EPA-440-4-79-029a,b).

Camus, A.-M., J.-C. Béréziat, D.E.G. Shuker, E. Hietanen, C.P. Wild, R. Montesano et H. Bartsch. 1990. Effects of a high fat diet on liver DNA methylation in rats exposed to *N*-nitrosodimethylamine, *Carcinogenesis* 11: 2093-2095.

CARB (California Air Resources Board). 1994. *Toxic volatile organic compounds in environmental tobacco smoke: Emission factors for modeling exposures of California populations*. Préparé par J.M. Daisey, K.R.R. Mahanam et A.T. Hodgson, Lawrence Berkeley Laboratory, University of California, Berkeley (Calif.), pour le CARB (California Environmental Protection Agency), Sacramento (Calif.) (Rapport final; contrat nº A133-186).

Carter, R.L., W.H. Percival et F.J.C. Roe. 1969. Exceptional sensitivity of mink to the hepatotoxic effects of dimethylnitrosamine, *J. Pathol.* 97: 79-88 [cité dans ATSDR, 1989].

Cesarone, C.F., C. Bolognesi et L. Santi. 1979. DNA repair synthesis in mice spermatids after treatment with *N*-methyl-*N*-nitroso-urea and *N*,*N*-dimethylnitrosamine: preliminary results, *Toxicology* 12: 183-186.

Cesarone, C.F., C. Bolognesi et L. Santi. 1982. Evaluation of damage to DNA after *in vivo* exposure to different classes of chemicals, *Arch. Toxicol.*, suppl. 5: 355-359.

Chhabra, S.K., V.L. Souliotis, A.B. Jones, L.M. Anderson et S.A. Kyrotopoulos. 1995. *O*-Methylguanine DNA-adduct formation and modulation by ethanol in placenta and fetal tissues after exposure of pregnant patas monkeys to *N*-nitrosodimethylamine, *Proc. Am. Cancer Assoc.* 36: 150.

CIRC (Centre international de recherche sur le cancer). 1978. Some N-nitroso compounds, *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risk Chem. Hum.* 17: 125-175.

Clapp, N.K. et R.E. Toya. 1970. Effect of cumulative dose and dose rate on dimethyl-nitrosamine oncogenesis in RF mice, *J. Natl. Cancer Inst.* 45: 495-498.

Clayton, G. et F. Clayton (éd.). 1981. *Patty's industrial hygiene and toxicology*, 3e édition, John Wiley and Sons, New York (N.Y.), p. 2786-2788.

Cliet, I., E. Fournier, C. Melcion et A. Cordier. 1989. *In vivo* micronucleus test using mouse hepatocytes, *Mutat. Res.* 216: 321-326.

Cliet, I., C. Melcion et A. Cordier. 1993. Lack of predictivity of bone marrow micronucleus test versus testis micronucleus test: comparison with four carcinogens, *Mutat. Res.* 292: 105-111.

Coccia, P., M. Salmona, L. Diomede, L. Citti, L. Mariani et M. Romano. 1988. Liver DNA alkylation after a single carcinogenic dose of dimethylnitrosoamine to newborn and adult CFW Swiss mice, *Chem.-Biol. Interact*. 68: 259-271.

Cohen, J.B. et J.D. Bachman. 1978. *Measurement of environmental nitrosamines*, CIRC, publication scientifique n° 19: 357-372.

Commission consultative d'experts auprès des Ministres. 1995. *Rapport de la Commission consultative sur la deuxième liste des substances d'intérêt prioritaire en vertu de la Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (LCPE), Ottawa (Ont.), 26 p.

Cooper, S.F., C. Lemoyne et D. Gauvreau. 1987. Identification and quantitation of *N*-nitrosamines in human postmortem organs, *J. Anal. Toxicol.* 11: 12-18.

Cornée, J., D. Lairon, J. Velema, M. Guyader et P. Berthezene. 1992. An estimate of nitrate, nitrite and *N*-nitrosodimethyl-amine concentrations in French food products or food groups, *Sci. Aliments* 12: 155-197.

CRA (Conestoga-Rovers & Associates). 1994. *Treatability test report for Conestoga-Rovers & Associates on Rayox UV/oxidation treatment of Uniroyal off-site groundwater*, Waterloo (Ont.), décembre.

CSGMT (Collaborative Study Group for the Micronucleus Test). 1986. Sex difference in the micronucleus test, *Mutat. Res.* 172: 151-163.

Daugherty, J.P. et N.K. Clapp. 1976. Studies on nitrosamine metabolism: I. Subcellular distribution of radioactivity in tumor-susceptible tissues of RFM mice following administration of (^{14}C)dimethylnitrosamine, *Life Sci.* 19: 265-271 [cité dans ATSDR, 1989].

Dean-Raymond, D. et M. Alexander. 1976. Plant uptake and leaching of dimethylnitrosamine, *Nature* 262: 394.

Desjardins, R., M. Fournier, F. Denizeau et K. Krzystyniak. 1992. Immunosuppression by chronic exposure to *N*-nitrosodimethylamine (NDMA) in mice, *J. Toxicol. Environ. Health* 37: 351-361.

De Stefani, E., H. Deneo-Pellegrini, J.C. Carzoglio, A. Ronco et M. Mendilaharsu. 1996. Dietary nitrosodimethylamine and the risk of lung cancer: a case–control study from Uruguay, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 5: 6790-682.

Devereux, T.R., M.W. Anderson et S.A. Belinsky. 1991. Role of *ras* protooncogene activation in the formation of spontaneous and nitrosamine-induced lung tumours in the resistant C3H mouse, *Carcinogenesis* 12: 299-303.

Diaz Gomez, M.I., P.F. Swann et P.N. Magee. 1977. The absorption and metabolism in rats of small oral doses of dimethylnitrosamine, *Biochem. J.* 164: 497-500.

Diaz Gomez, M.I., D. Tamayo et J.A. Castro. 1986. Administration of *N*-nitrosodimethylamine, *N*-nitrosopyrrolidine, or *N'*-nitrosonornicotine to nursing rats: their interactions with liver and kidney nucleic acids from sucklings, *J. Natl. Cancer Inst.* 76(6): 1133-1136.

DMER (Don Mackay Environmental Research) et AEL (Angus Environmental Limited). 1996. *Pathways analysis using fugacity modelling of N-nitrosodimethylamine for the second Priority Substances List*. Rapport inédit préparé pour la Division de l'évaluation des produits chimiques, Direction de l'évaluation des produits chimiques commerciaux, Environnement Canada, Hull (Qué.), DMER, Peterborough (Ont.) et AEL, Don Mills (Ont.), 63 p.

Doolittle, D.J., E. Bermudez, P.K. Working et B.E. Butterworth. 1984. Measurement of genotoxic activity in multiple tissues following inhalation exposure to dimethylnitrosamine, *Mutat. Res.* 141: 123-127.

Draper, A.C. et W.S. Brewer. 1979. Measurement of the aquatic toxicity of volatile nitrosamines, *J. Toxicol. Environ. Health* 5: 985-993.

Draper, A.C. et J.W. Fisher. 1980. *The effects of selected aquatic sediments on the acute toxicity of N-nitrosodimethylamine to Gammarus limnaeus*, Aerospace Medical Research Laboratory, Wright-Patterson Air Force Base, Ohio, 10 p. (Rapport technique nº AMBL-TR-79-94).

Dunn, S.R., J.W. Pensabene et M.L. Simenhoff. 1986. Analysis of human blood for volatile *N*-nitrosamines by gas chromatography–chemiluminescence detection, *J. Chromatogr.* 377: 35-47.

ECETOC (Centre d'écologie et de toxicologie de l'industrie chimique européenne). 1990. *Human exposure to N-nitrosamines, their effects, and a risk assessment for N-nitrosodiethanolamine in personal care products.* ECETOC, Bruxelles (Belgique) (Rapport technique nº 41; ISSN-07773-8072-41).

ECETOC (Centre d'écologie et de toxicologie de l'industrie chimique européenne). 1991. *Critical evaluation of methods for the determination of N-nitrosamines in personal care and household products.* ECETOC, Bruxelles (Belgique) (Rapport technique nº 42; ISSN-0773-8072-42).

ECETOC (Centre d'écologie et de toxicologie de l'industrie chimique européenne). 1994. *Assessment of non-occupational exposure to chemicals*. ECETOC, Bruxelles (Belgique) (Rapport technique n° 58; ISSN-0773-8072-58).

ECO LOGIC. 1989. *Contamination of Elmira drinking water with N,N-dimethylnitrosamine*. Rapport spécial présenté à la municipalité régionale de Waterloo et préparé par P.J. Kornelsen, D.J. Hallett et R.W. Brecher, Rockwood (Ont.). 14 décembre 1989.

EHD (Direction de l'hygiène du milieu). 1998. *Exposure factors for assessing total daily intake of Priority Substances by the general population of Canada*. Rapport préliminaire interne, Bureau des dangers des produits chimiques, Santé Canada, Ottawa (Ont.), 18 décembre 1998.

Encell, L., P.G. Foiles et B. Gold. 1996. The relationship between *N*-nitrosodimethylamine metabolism and DNA methylation in isolated rat hepatocytes, *Carcinogenesis* 17(5): 1127-1134.

Environnement Canada. 1996a. *Liste intérieure des substances*, Direction de l'évaluation des produits chimiques commerciaux, Hull (Qué.).

Environnement Canada. 1996b. *Réponse volontaire à une demande spéciale d'information sur les substances de la LSIP2 qui accompagnait l'étude de l'INRP* (Inventaire national des rejets de polluants), année de déclaration 1993, Direction de l'évaluation des produits chimiques commerciaux, Hull (Qué.).

Environnement Canada. 1997a. *Évaluations environnementales des substances d'intérêt prioritaire conformément à la Loi canadienne sur la protection de l'environnement. Guide version* 1.0 — Mars 1997, Série de la protection de l'environnement, Division de l'évaluation des produits chimiques, Direction de l'évaluation des produits chimiques commerciaux, Hull (Qué.). (EPS/2/CC/3F).

Environnement Canada. 1997b. *Results of the CEPA Section 16 Notice respecting the second Priority Substances List and di(2-ethylhexyl)phthalate*, Section de l'utilisation des produits, Direction de l'évaluation des produits chimiques commerciaux, Hull (Qué.).

Environnement Canada. 1997c. *Avis concernant la deuxième liste des substances d'intérêt prioritaire et le phtlate de di(2-éthylhexyle)*, Gazette du Canada, partie I, 15 février 1997, p. 366-368.

Environnement Canada. 1998. *A joint 1997–98 DOE/provinces survey of municipal drinking water treatment facilities and distribution systems*, Direction de l'évaluation des produits chimiques commerciaux, Hull (Qué.).

Espinosa-Aguirre, J.J., J. Rubio, M. Cassani, R. Nosti, S. Caballero, I. Gonzalez et G. Martinez. 1996. Induction of microsomal enzymes in liver of rats treated with cyclohexanol, *Mutat. Res.* 368: 103-107.

Espinosa-Aguirre, J.J., J. Rubio, I. Lopez, R. Nosti et J. Asteinza. 1997. Characterization of the CYP isozyme profile induced by cyclohexanol, *Mutagenesis* 12: 159-162.

Ferraro, L.A., R.E. Wolke et P.P. Yevich. 1977. Acute toxicity of water-borne dimethylnitrosamine (DMN) to *Fundulus heteroclitus* L., *J. Fish. Biol.* 10: 203-209.

Fiddler, W., J.W. Pensabene et W.I. Kimoto. 1985. Investigation of volatile nitrosamines in disposable protective gloves, *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 46(8): 463-465.

Fine, D.H. et D.P. Rounbehler. 1976. *Environmental N-nitroso compounds analysis and formation: Analysis of volatile N-nitroso compounds by combined gas chromatography and thermal energy analysis*, CIRC, publication scientifique n° 14: 404-408.

Fine, D.H., D.P. Rounbehler et F. Huffman. 1975. Analysis of volatile *N*-nitroso compounds in drinking water at the part per trillion level, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 14: 404–408.

Fine, D.H., R. Ross, D.P. Rounbehler, A. Silvergleid et L. Song. 1977. Formation *in vivo* of volatile *N*-nitrosamines in man after ingestion of cooked bacon and spinach, *Nature* 265: 753-755.

Freund, H.A. 1937. Clinical manifestations and studies in parenchymatous hepatitis, *Ann. Intern. Med.* 10: 1144-1155 [cité dans ATSDR, 1989].

Fussgaenger, R.D. et H. Ditschuneit. 1980. Lethal exitus of a patient with *N*-nitroso-dimethylamine poisoning 2.5 years following the first ingestion and signs of intoxication, *Oncology* 37: 273-277.

Garland, W.A., H. Holowschenko, W. Kuenzig, E.P. Norkus et A.H. Conney. 1982. « A high resolution mass spectrometry assay for *N*-nitrosodimethylamine in human plasma ». *In :* P.N. Magee (éd.), *Nitrosoamines and human cancer*. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor (N.Y.), p. 183-192 (Rapport Banbury n° 12).

Goff, E.U., J.R. Coombs et D.H. Fine. 1980. Determination of *N*-nitrosamines from diesel engine crankcase emissions, *Anal. Chem.* 52: 1833-1836.

González, C.A., E. Riboli, J. Badosa, E. Batiste, T. Cardona, S. Pita, J.M. Sanz, M. Torrent et A. Agudo. 1994. Nutritional factors and gastric cancer in Spain, *Am. J. Epidemiol.* 139: 466-473.

Goodman, M.T., J.H. Hankin, L.R. Wilkens et L.N. Kolonel. 1992. High-fat foods and the risk of lung cancer, *Epidemiology* 3: 288-299.

Gough, T.A., K.S. Webb et P.F. Swann. 1983. An examination of human blood for the presence of volatile nitrosamines, *Food Chem. Toxicol.* 21(2): 151-156.

Graham, J.E., S.A. Andrews, G.J. Farquhar et O. Meresz. 1996. *Factors affecting NDMA formation during drinking water treatment*, proceedings of the 1995 Water Quality Technology Conference, American Water Works Association.

Green, R. 1995. Communication personnelle (courriel du 27 juin 1995). *Cosmetic ingredient policy statement for nitrosamines*, juillet 1993, Division de l'évaluation pharmaceutique et des cosmétiques, Bureau de l'évaluation des produits pharmaceutiques, Direction des produits thérapeutiques, Santé Canada, Ottawa (Ont.).

Grieco, M.P., J.D. Hendricks, R.A. Scanlon, R.O. Sinnhube et D.A. Pierce. 1978. Carcinogenicity and acute toxicity of dimethylnitrosamine in rainbow trout (*Salmo gairdneri*), *J. Natl. Cancer Inst.* 60(5): 1127-1131.

Haggerty, H.G. et M.P. Holsapple. 1990. Role of metabolism in dimethylnitrosamine-induced immunosuppression: a review, *Toxicology* 63: 1-23.

Hamilton, A. et H.L. Hardy. 1974. *Industrial toxicology*, 3e éd., Publishing Science Group, Inc., Acton (Mass.), p. 311 [cité dans ATSDR, 1989].

Hanst, P.L., J.W. Spence et M. Miller. 1977. Atmospheric chemistry of *N*-nitroso dimethylamine, *Environ. Sci. Technol.* 11(4): 403-405.

Hard, G.C. et W.H. Butler. 1970a. Cellular analysis of renal neoplasia: light microscope study of the development of interstitial lesions induced in the rat kidney by a single carcinogenic dose of dimethylnitrosamine, *Cancer Res.* 30: 2806-2815.

Hard, G.C. et W.H. Butler. 1970b. Toxicity of dimethylnitrosamine for the rat testis, *J. Pathol.* 102: 201-207.

Hashimoto S., T. Yokokura, Y. Kawai et M. Mutai. 1976. Dimethylnitrosamine formation in the gastro-intestinal tract of rats, *Food Cosmet. Toxicol.* 14: 553-556.

Havery, D.C. et H.J. Chou. 1994. « Nitrosamines in sunscreens and cosmetic products ». *In :* R.N. Loeppky et C.J. Michejda (éd.), proceedings of the 204th National Meeting of the American Chemical Society on Nitrosamines and Related N-Nitroso Compounds, du 23 au 28 août 1992, Washington (D.C.), p. 20-33 (ACS Symposium Series 553).

Herron, D.C. et R.C. Shank. 1980. Methylated purines in human liver DNA after probable dimethylnitrosamine poisoning, *Cancer Res.* 40: 3116-3117.

Hoffmann, D., K.D. Brunnemann, J.D. Adams et S.S. Hecht. 1984. « Formation and analysis of *N*-nitrosamines in tobacco products and their endogenous formation in consumers ». *In :* I.K. O'Neill, R.C. von Borstel, C.T. Miller, J. Long et H. Bartsch (éd.), *N-Nitroso compounds: Occurrence, biological effects and relevance to human cancer*, proceedings of the VIIIth International Symposium on *N*-Nitroso Compounds, tenu à Banff (Alberta), du 5 au 9 septembre 1983, CIRC, publication scientifique nº 57 (ISBN 0-19-723055-5).

Hoffmann, D., J.D. Adams et K.D. Brunnemann. 1987. A critical look at *N*-nitrosamines in environmental tobacco smoke, *Toxicol. Lett.* 35: 1-8.

Howard, P.H., R.S. Boethling, W.F. Jarvis, W.M. Meylan et E.M. Michalenko (éd.) 1991. *Handbook of environmental degradation rates*, Lewis Publishers Inc., Chelsea (Mich.).

Howe, R.B. et K.S. Crump. 1982. *Global82: A computer program to extrapolate quantal animal toxicity data to low doses*, Science Research Systems, Ruston (La.).

Inui, N., Y. Nishi, M. Taketomi et M. Mori. 1979. Transplacental action of sodium nitrite on embryonic cells of Syrian golden hamster, *Mutat. Res.* 66: 149-158.

Ito. N., S. Fukushima, H. Tsuda et T. Shirai. 1982. *Induction of preneoplastic and neoplastic lesions in rats treated with N-nitroso compounds*, CIRC, publication scientifique nº 41: 597-601.

Jenkins, S.W.D., C.J. Koester, V. Taguchi, D.T. Wang, J.-P.F.P. Palmentier et K.P. Hong. 1995. *N*-Nitrosodimethylamine in drinking water using a rapid, solid-phase extraction method, *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2(4): 207-210.

Jobb, D.B., R.B. Hunsinger, O. Meresz et V.Y. Taguchi. 1993. *A study of the occurrence and inhibition of formation of N-nitrosodimethylamine (NDMA) in the Ohsweken water supply*, proceedings of the 1992 Water Quality Technology Conference, American Water Works Association.

Jobb, D.B., R.B. Hunsinger, V.Y. Taguchi et O. Meresz. 1994. *Removal of N-nitrosodimethylamine (NDMA) from the Ohsweken (Six Nations) water supply: Final report*. Rapport de la Direction des sciences et de la technologie, Ministère de l'Environnement et de l'Énergie de l'Ontario (ISBN 0-7778-3439-1).

Johansson-Brittebo, E. et H. Tjälve. 1979. Studies on the distribution and metabolism of ^{14}C-dimethylnitrosamine in foetal and young mice, *Acta Pharmacol. Toxicol.* 45: 73-80.

Jorquera, R., A. Castonguay et H.M. Schuller. 1993. Effects of age and ethanol on DNA single-strand breaks and toxicity induced by 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone or *N*-nitrosodimethylamine in hamster and rat liver, *Cancer Lett.* 74: 175-181.

Kakizoe, T., T.-T. Wang, V.W.S. Eng, R. Furrer, P. Dion et W.R. Bruce. 1979. Volatile *N*-nitrosamines in the urine of normal donors and of bladder cancer patients, *Cancer Res.* 39: 829-832.

Kataoka, H., M. Kurisu et S. Shindoh. 1997. Determination of volatile *N*-nitrosamines in combustion smoke samples, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 59: 570-576.

Kelly, P.M., J.I. Gray et J. Slattery. 1989. Direct "low-NOX" gas combustion heating of a spray drier during milk powder manufacture, *J. Soc. Dairy Technol.* 42(1): 14-18.

Khanna, S.D. et D. Puri. 1966. The hepatotoxic effects of dimethylnitrosamine in the rat, *J. Pathol. Bacteriol.* 91: 605-608 [cité dans ATSDR, 1989].

Khudoley, V.V. 1977. The induction of tumours in *Rana temporaria* with nitrosamines, *Neoplasma* 24(3): 249-252.

Khudoley, V.V. et J.J. Picard. 1980. Liver and kidney tumours induced by *N*-nitrosodimethylamine in *Xenopus borealis* (Parker), *Int. J. Cancer* 25: 679-683.

Kimoto, W.I., C.J. Dooley, J. Carre et W. Fiddler. 1981. Nitrosamines in tap water after concentration by a carbonaceous adsorbent, *Water Res.* 15: 1099-1106.

Klein, R.G., I. Janowsky, B.L. Pool-Zobel, P. Schmezer, R. Hermann, F. Amelung, B. Spiegelhalder et W.J. Zeller. 1991. *Effects of long-term inhalation of N-nitroso-dimethylamine in rats*, CIRC, publication scientifique n° 105: 322-328.

Klus, H., H. Begutter, G. Scherer, A.R. Tricker et F. Adlkofer. 1992. Tobacco-specific and volatile *N*-nitrosamines in environmental tobacco smoke of offices, *Indoor Environ.* 1: 348-350.

Kochany, J. 1999. Communication personnelle (lettre du 30 juillet 1999). Conestoga-Rovers & Associates, Waterloo (Ont.).

Kornbrust, D. et D. Dietz. 1985. Aroclor 1254 pretreatment effects on DNA repair in rat hepatocytes elicited by *in vivo* or *in vitro* exposure to various chemicals, *Environ. Mutagen.* 7: 857-870.

Krishna, G., M.L. Kropko et J.C. Theiss. 1990. Dimethylnitrosamine-induced micronucleus formation in mouse bone marrow and spleen, *Mutat. Res.* 242: 345-351.

Kunisaki, N., H. Matsuura et M. Hayashi. 1978. [Absorption et dégradation de la *N*-nitrosodiméthylamine chez le rat], *Shokuhin Eiseigaku Zasshi* 19(1): 62-67 (en japonais).

Laishes, B.A., D.J. Koropatnick et H.F. Stich. 1975. Organ-specific DNA damage induced in mice by the organotropic carcinogens 4-nitroquinoline-1-oxide and dimethylnitrosamine, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 149: 978-982.

Lakritz, L. et J.W. Pensabene. 1984. Survey of human milk for volatile *N*-nitrosamines and the influence of diet on their formation, *Food Chem. Toxicol.* 22: 721-724.

Lakritz, L., M.L. Simenhoff, S.R. Dunn et W. Fiddler. 1980. *N*-Nitrosodimethylamine in human blood, *Food Cosmet. Toxicol.* 18: 77-79.

Lakritz, L., R.A. Gates, A.M. Gugger et A.E. Wasserman. 1982. Nitrosamine levels in human blood, urine and gastric aspirate following ingestion of foods containing potential nitrosamine precursors or preformed nitrosamines, *Food Chem. Toxicol.* 20: 455-459.

Lawrence, G. 1999. Communication personnelle à B. Meek concernant la présence de nitrosamines dans les aliments, 21 juillet 1999. Direction des aliments, Direction générale de la protection de la santé, Santé Canada, Ottawa (Ont.).

Lee, V.M., L.K. Keefer et M.C. Archer. 1996. An evaluation of the roles of metabolic denitrosation and α-hydroxylation in the hepatotoxicity of *N*-nitrosodimethylamine, *Chem. Res. Toxicol.* 9: 1319-1324.

Lijinsky, W. et M.D. Reuber. 1984. Carcinogenesis in rats by nitrosodimethylamine and other nitrosomethylalkylamines at low doses, *Cancer Lett.* 22: 83-88.

Lindamood, C., III, M.A. Bedell, K.C. Billings, M.C. Dyroff et J.A. Swenberg. 1984. Dose response for DNA alkylation, [^{3}H]thymidine uptake into DNA, and O^6-methylguanine-DNA methyltransferase activity in hepatocytes of rats and mice continuously exposed to dimethylnitrosamine, *Cancer Res.* 44: 196-200.

Loury, D.J., T. Smith-Oliver et B.E. Butterworth. 1987. Assessment of unscheduled and replicative DNA synthesis in rat kidney cells exposed *in vitro* or *in vivo* to unleaded gasoline, *Fundam. Appl. Toxicol.* 87: 127-140.

Mackay, D. 1991. *Multimedia environmental models: the fugacity approach*, Lewis Publishers Inc., Chelsea (Mich.).

Mackay, D. et S. Paterson. 1991. Evaluating the multimedia fate of organic chemicals: a level III fugacity model, *Environ. Sci. Technol.* 25: 427-436.

Magee, P.N. et J.M. Barnes. 1962. Induction of kidney tumours in the rat with dimethyl-nitrosamine (*N*-nitrosodimethylamine), *J. Pathol. Bacteriol.* 84: 19-31.

Mahanama, K.R.R. et J.M. Daisey. 1996. Volatile *N*-nitrosamines in environmental tobacco smoke: Analysis, emission factors, and indoor air exposures, *Environ. Sci. Technol.* 30: 1477-1484.

Mallik, M. et K. Tesfai. 1981. Transformation of nitrosamines in soil and *in vitro* by soil microoganisms, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 27: 115-121.

Martino, P.E., M.I. Diaz Gomez, D. Tamayo, A.J. Lopez et J.A. Castro. 1988. Studies on the mechanism of the acute and carcinogenic effects of *N*-nitrosodimethylamine on mink liver, *J. Toxicol. Environ. Health* 23: 183-192.

Massey, R., M.J. Dennis, M. Pointer et P.E. Key. 1990. An investigation of the levels of *N*-nitrosodimethylamine, apparent total *N*-nitroso compounds and nitrate in beer, *Food Addit. Contam.* 7(5): 605-615.

McBean, E. 1999. Communication personnelle (courriel envoyé le 30 mai 1999), Conestoga-Rovers & Associates, Waterloo (Ont.).

McLean, A.E.M. et P.N. Magee. 1970. Increased renal carcinogenesis by dimethyl nitrosamine in protein deficient rats, *Br. J. Exp. Pathol.* 51: 587-590.

Meek, M.E., R. Newhook, R. Liteplo et V. Armstrong. 1994. Approach to assessment of risk to human health for Priority Substances under the *Canadian Environmental Protection Act*, *J. Environ. Sci. Health* C12: 105-134.

MEEO (Ministère de l'Environnement et de l'Énergie de l'Ontario). 1996. *Ontario drinking water surveillance program: 1994–1996 survey of Ontario water treatment plants*, données inédites, Toronto (Ont.). 9 p.

Mehta, R., K.C. Silinskas, P.F. Zucker, A. Ronen, J.A. Heddle et M.C. Archer. 1987. Micronucleus formation induced in rat liver and esophagus by nitrosamines, *Cancer Lett.* 35: 313-320.

MEO (Ministère de l'Environnement de l'Ontario). 1989. *Information report on drinking water quality, Elmira (Ontario).* Préparé par D. Ireland, Division des opérations régionales, Cambridge (Ont.), 14 novembre 1989 (inédit).

MEO (Ministère de l'Environnement de l'Ontario). 1990. Document technique de A. Ng à G. De Brou, du 27 avril 1990, au sujet de *Elmira (1990) survey: Results of the mobile TAGA*. Avec note d'accompagnement du 5 mai 1990 de L. Lusis à E. Piché au sujet du rapport de l'enquête sur la NDMA à Elmira, avril 1990, Toronto (Ont.).

MEO (Ministère de l'Environnement de l'Ontario). 1991. *Scientific criteria document for multimedia standard development No. 01-90. N-Nitrosodimethylamine*, Hazardous Contaminants Coordination Branch, Toronto (Ont.). 64 p.

MEO (Ministère de l'Environnement de l'Ontario). 1992a. Document technique de A. Ng à M. Lusis daté du 24 juillet 1992, au sujet de l'enquête *Kitchener (1992) survey: NC Rubber Products Inc. — Results of the mobile TAGA 6000*. Avec note d'accompagnement du 28 juillet 1992, de M. Lusis à D. Ireland au sujet de l'enquête réalisée à l'aide du TAGA 6000 mobile auprès de la NC Rubber Products Inc., Toronto (Ont.).

MEO (Ministère de l'Environnement de l'Ontario). 1992b. *Summary of water quality data*, Canagagigue Creek, Elmira, données inédites préparées par la Section d'évaluation technique, juin 1992.

MEO (Ministère de l'Environnement de l'Ontario). 1994a. *Removal of N-nitrosodimethylamine from the Ohsweken (Six Nations) water supply. Final report*, Toronto (Ont.), novembre, 10 p. + annexe (ISBN 0-7778-3439-1).

MEO (Ministère de l'Environnement de l'Ontario). 1994b. *Windsor Air Quality Study: TAGA 6000 survey results*. Préparé par A.C. Ng et N.S. Karellas, Comité sur la qualité de l'air de Windsor, Direction de la surveillance environnementale, Imprimeur de la Reine pour l'Ontario, automne 1994 (Publication n° PIBS 3152E; ISBN 0-7778-2831-6).

MEO (Ministère de l'Environnement de l'Ontario). 1994c. Memorandum — NDMA sanitary sewer discharge, données inédites, Bureau de district de Cambridge, 3 p.

MEO (Ministère de l'Environnement de l'Ontario). 1998a. *Scientific criteria document for the development of an interim provincial water quality objective for N-nitrosodimethylamine (NDMA)*, Direction de l'élaboration des normes, Toronto (Ont.), juillet, 28 p.

MEO (Ministère de l'Environnement de l'Ontario). 1998b. Ontario drinking water surveillance program: 1990–July 1998 survey of Ontario water treatment plants, données inédites fournies par P. Lachmaniuk.

Mirsalis, J.C. et B.E. Butterworth. 1980. Detection of unscheduled DNA synthesis in hepatocytes isolated from rats treated with genotoxic agents: an *in vivo–in vitro* assay for potential carcinogens and mutagens, *Carcinogenesis* 1: 621-625.

Mirsalis, J.C., C.K. Tyson, K.L. Steinmetz, E.K. Loh, C.M. Hamilton, J.P. Bakke et J.W. Spalding. 1989. Measurement of unscheduled DNA synthesis and S-phase synthesis in rodent hepatocytes following *in vivo* treatment: testing of 24 compounds, *Environ. Mol. Mutagen.* 14: 155-164.

Mirsalis, J.C., G.S. Provost, C.D. Matthews, R.T. Hamner, J.E. Schindler, K.G. O'Loughlin, J.T. MacGregor et J.M. Short. 1993. Induction of hepatic mutations in *lacI* transgenic mice, *Mutagenesis* 8: 265-271.

Mizuishi, K., M. Teacake, H. Yamanobe, Y. Watanabe, Y. Unuma et Y. Yamanashi. 1987. Trace analysis of volatile *N*-nitrosamines in human milk, *Kenkyu Nenpo Tokyo-toritsu Eisei Kenkyusho* 38: 150-154 (en japonais) [cité dans Uibu *et al.*, 1996].

Moiseev, G.E. et V.V. Benemanskii. 1975. Concerning the carcinogenic activity of small concentrations of nitrosodimethylamine during inhalation, *Vopr. Onkol.* 21: 107-109 (tranduit pour le compte de la U.S. Environmental Protection Agency par Scitran [Scientific Translation Service], Santa Barbara (Calif.).

Moore, G. 1999. Communication personnelle. Division des affaires réglementaires et des innovations, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire, Santé Canada.

Morrison, V. et J. Ashby. 1994. Reconciliation of five negative and four positive reports of the activity of dimethylnitrosamine in the mouse bone marrow micronucleus assay, *Mutagenesis* 9: 361-365.

Mumma, R.O., D.C. Raupach, J.P. Waldman, S.S.C. Tong, M.L. Jacobs, J.G. Babish, J.H. Hotchkiss, P.C. Wszolek, W.H. Gutenman, C.A. Bache et D.J. Lisk. 1984. National survey of elements and other constituents in municipal sewage sludges, *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 13: 75-83.

Nakatsuru, Y., S. Matsukama, N. Nemoto, H. Sugano, M. Sekiguchi et T. Ishikawa. 1993. O^6-Methylguanine-DNA methyltransferase protects against nitrosamine-induced hepatocarcinogenesis, *Proc. Natl. Acad. Sci.* U.S.A. 90: 6468-6472.

Napalkov, N.P. et V.A. Alexandrov. 1968. On the effects of blastomogenic substances during embryogenesis, *Z. Krebsforsch.* 71: 32-50 [cité dans ATSDR, 1989].

Neal, S.B. et G.S. Probst. 1983. Chemically-induced sister-chromatid exchange *in vivo* in bone marrow of Chinese hamsters. An evaluation of 24 compounds, *Mutat. Res.* 113: 33-43.

Neft, R.E. et M.K. Conner. 1989. Induction of sister chromatid exchange in multiple murine tissues *in vivo* by various methylating agents, *Teratogen. Carcinogen. Mutagen.* 9: 219-237.

Nikaido, M.M., D. Dean-Raymond, A.J. Francis et M. Alexander. 1977. Recovery of nitrosamines from water, *Water Res.* 11: 1085-1087.

Nishie, K. 1983. Comparison of the effects of *N*-nitrosodimethylamine on pregnant and nonpregnant Holtzman rats, *Food Chem. Toxicol.* 21: 453-462.

Odagiri, Y., S. Adachi, H. Katayama et K. Takemoto. 1986. Detection of the cytogenetic effect of inhaled aerosols by the micronucleus test, *Mutat. Res.* 170: 79-83.

Oliver, J. 1979. Volatilization of some herbicide-related nitrosamines from soils, *J. Environ. Qual.* 8(4): 596-601.

Opsal, R.B. et J.P. Reilly. 1986. Selective analysis of nitro- and nitroso-containing compounds by laser ionization gas chromatography/mass spectrometry, *Anal. Chem.* 58: 2919-2923.

Pancholy, S.K. 1978. Formation of carcinogenic nitrosamines in soils, *Soil Biol. Biochem.* 10: 27-32.

Parees, D.M. et S.R. Prescott. 1981. Direct determination of *N*-nitrosamines in amines using a gas chromatograph–thermal energy analyzer, *J. Chromatogr.* 205: 429-433.

Parsa, I., S. Friedman et C.M. Cleary. 1987. Visualization of O^6-methylguanine in target cell nuclei of dimethylnitrosamine-treated human pancreas by a murine monoclonal antibody, *Carcinogenesis* 8: 839-846.

Pedal, I., K. Besserer, K. Goerttler, B. Heymer, H.J. Mittmeyer, M. Oehmichen et D. Schmahl. 1982. Fatal nitrosamine poisoning, *Arch. Toxicol.* 50: 101-112 [cité dans ATSDR, 1989].

Pegg, A.E. et W. Perry. 1981. Alkylation of nucleic acids and metabolism of small doses of dimethylnitrosamine in the rat, *Cancer Res.* 41: 3128-3132.

Peto, R., R. Gray, P. Brantom et P. Grasso. 1984. « Nitrosamine carcinogenesis in 5120 rodents: chronic administration of sixteen different concentrations of NDEA, NDMA, NPYR and NPIP in the water of 4440 inbred rats, with parallel studies on NDEA alone of the effect of age of starting (3, 6 or 20 weeks) and of species (rats, mice or hamsters) ». *In :* I.K. O'Neill, R.C. von Borstel, C.T. Miller, J. Long et H. Bartsch (éd.), *N-Nitroso compounds: Occurrence, biological effects and relevance to human cancer*. Délibérations du VIII[e] International Symposium on *N*-Nitroso compounds, tenu à Banff (Alb.), 5 au 9 septembre 1983, CIRC, publication scientifique n° 57: 627-665.

Peto, R., R. Gray, P. Brantom et P. Grasso. 1991a. Effects on 4080 rats of chronic ingestion of *N*-nitrosodiethylamine or *N*-nitrosodimethylamine: a detailed dose–response study, *Cancer Res.* 51: 6415-6451.

Peto, R., R. Gray, P. Brantom et P. Grasso. 1991b. Dose and time relationships for tumor induction in the liver and esophagus of 4080 inbred rats by chronic ingestion of *N*-nitrosodiethylamine or *N*-nitrosodimethylamine, *Cancer Res.* 51: 6452-6469.

Petzold, G.L. et J.A. Swenberg. 1978. Detection of DNA damage induced *in vivo* following exposure of rats to carcinogens, *Cancer Res.* 38: 1589-1594.

Phillips, J.C., B.G. Lake, C.E. Heading, S.D. Gangolli et A.G. Lloyd. 1975. Studies on the metabolism of dimethylnitrosamine in the rat. I. Effects of dose, route of administration and sex, *Food Cosmet. Toxicol.* 13: 203-209.

Plomley, J.B., C.J. Koester et R.E. March. 1994. Determination of *N*-nitrosodimethylamine in complex environmental matrices by quadrupole ion storage tandem mass spectrometry enhanced by unidirectional ion ejection, *Anal. Chem.* 66: 4437-4443.

Pobel, D., E. Riboli, J. Cornée, B. Hémon et M. Guyader. 1995. Nitrosamine, nitrate and nitrite in relation to gastric cancer: A case–control study in Marseille, France, *Eur. J. Epidemiol.* 11: 67-73.

Pool, B.L., S.Y. Brendler, U.M. Liegibel, A. Tompa et P. Schmezer. 1990. Employment of adult mammalian primary cells in toxicology: *in vivo* and *in vitro* genotoxic effects of environmentally significant *N*-nitrosodialkylamines in cells of the liver, lung, and kidney, *Environ. Mol. Mutagen.* 15: 24-35.

Risch, H.A., M. Jain, N.W. Choi, J.G. Fodor, C.J. Pfeiffer, G.R. Howe, L.W. Harrison, K.J.P. Craib et A.B. Miller. 1985. Dietary factors and the incidence of cancer of the stomach, *Am. J. Epidemiol.* 122: 947-957.

Robbiano, L., E. Mereto, A.M. Morando, P. Pastore et G. Brambilla. 1997. An *in vivo* micronucleus assay for detecting the clastogenic effect in rat kidney cells, *Mutat. Res.* 390: 51-57.

Rogers, M.A.M., T.L. Vaughan, S. Davis et D.B. Thomas. 1995. Consumption of nitrate, nitrite, and nitrosodimethylamine and the risk of upper aerodigestive tract cancer, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 4: 29-36.

Salminen, J. 1999. *Priority Substances assessment on NDMA.* Mémoire interne du 13 septembre 1999, du chef intérimaire de la Divison d'évaluation du danger des produits chimiques pour la santé, Bureau d'innocuité des produits chimiques, Direction des aliments, à B. Meek, chef,

Section des substances d'intérêt prioritaire, Bureau des dangers des produits chimiques, Direction de l'hygiène du milieu, Santé Canada, Ottawa (Ont.) (Dossier n° FP99072001-597).

Santé Canada. 1994. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement. L'évaluation du risque à la santé humaine des substances d'intérêt prioritaire*, ministère des Approvisionnements et Services Canada, Ottawa (Ont.), 36 p. (n° au cat. En40-215/41F).

Santé Canada. 1999. *Supporting Documentation (exposure) for N-nitrosodimethylamine*, Section des susbstances d'intérêt prioritaire, Direction de l'hygiène du milieu, Santé Canada, Ottawa (Ont.), août 1999, ébauche.

Sato, S., M. Taketomi et T. Morita. 1992. Simplified mouse peripheral reticulocyte micronucleus test with dimethylnitrosamine, *Mutat. Res.* 278: 103-107.

Sawada, S., T. Yamanaka, K. Yamatsu, C. Furihata et T. Matsushima. 1991. Chromosome aberrations, micronuclei and sister-chromatid exchanges (SCEs) in rat liver induced *in vivo* by hepatocarcinogens including heterocyclic amines, *Mutat. Res.* 251: 59-69.

Sax, N. et R. Lewis, Sr. 1987. *Hawley's condensed chemical dictionary*, 11e édition, Van Nostrand Reinhold Co., New York (N.Y.), p. 832.

Scanlan, R.A., J.F. Barbour, F.W. Bodyfelt et L.M. Libbey. 1994. «*N*-Nitrosodimethylamine in nonfat dry milk ». *In :* R.N. Loeppky et C.J. Michejda (éd.), Proceedings of the 204th National Meeting of the American Chemical Society on Nitrosamines and Related *N*-Nitroso Compounds, du 23 au 28 août 1992, Washington (D.C.), p. 34-41 (ACS Symposium Series 553).

Schmidt, J.D. et G.P. Murphy. 1966. Urinary lactic dehydrogenase activity in rats with dimethylnitrosamine induced renal tumors, *Invest. Urol.* 4: 57-63.

Sen, N.P. 1986. « Formation and occurrence of nitrosamines in food ». *In :* L.A. Cohen et B.S. Reddy (éd.), *Diet, nutrition and cancer: A critical evaluation. Vol. II: Micro nutrients, nonnutritive dietary factors, and cancer*, CRC Press, Boca Raton (Fla.), p. 135-160.

Sen, N.P. et S. Seaman. 1981a. Gas–liquid chromatographic–thermal energy analyzer determination of *N*-nitrosodimethylamine in beer at low parts per billion level, *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* 64: 933-938.

Sen, N.P. et S. Seaman. 1981b. Volatile *N*-nitrosamines in dried foods, *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* 64(5): 1238-1242.

Sen, N.P., B.A. Donaldson, S. Seaman, J.R. Iyengar et W.F. Miles. 1978. *Recent studies in Canada on the analysis and occurrence of volatile and non-volatile N-nitroso compounds in foods*, CIRC, publication scientifique n° 19: 373-393.

Sen, N.P., S. Seaman et W.F. Miles. 1979. Volatile nitrosamines in various cured meat products: Effect of cooking and recent trends, *Agric. Food Chem*. 27(6): 1354-1357.

Sen, N.P., S. Seaman et M. McPherson. 1980a. Nitrosamines in alcoholic beverages, *J. Food Saf*. 2: 13-18.

Sen, N.P., S. Seaman et M. McPherson. 1980b. « Further studies on the occurrence of volatile and non-volatile nitrosamines in foods ». *In :* A. Walker, L. Griciute, M. Castegnaro et M. Borzsonyi (éd.), *N-Nitroso compounds: Analysis, formation and occurrence*, CIRC, publication scientifique n° 31: 457-465.

Sen, N.P., S. Seaman, S. Clarkson, F. Garrod et P. Lalonde. 1984. « Volatile *N*-nitrosamines in baby bottle rubber nipples and pacifiers. Analysis, occurrence and migration ». *In :* I.K. O'Neill, R.C. von Borstel, C.T. Miller, J. Long et H. Bartsch (éd.), *N-Nitroso compounds: Occurrence, biological effects and relevance to human cancer*, Délibérations du VIII[e] International Symposium on *N*-Nitroso compounds, tenu à Banff (Alb.), du 5 au 9 septembre 1983, CIRC, publication scientifique n° 57: 51-57 (ISBN 0-19-723055-5).

Sen, N.P., L. Tessier, S.W. Seaman et P.A. Baddoo. 1985. Volatile and nonvolatile nitrosamines in fish and the effect of deliberate nitrosation under simulated gastric conditions, *J. Agric. Food Chem*. 33: 264-268.

Sen, N.P., P.A. Baddoo, D. Weber et M. Boyle. 1994. A sensitive and specific method for the determination of *N*-nitrosodimethylamine in drinking water and fruit drinks, *Int. J. Environ. Anal. Chem*. 56: 149-163.

Sen, N.P., S.W. Seaman, C. Bergeron et R. Brousseau. 1996. Trends in the levels of *N*-nitrosodimethylamine in Canadian and imported beers, *J. Agric. Food Chem*. 44(6): 1498-1501.

Shu, L. et P.F. Hollenberg. 1996. Role of cytochrome P450 in DNA damage induced by *N*-nitrosodialkylamines in cultured rat hepatocytes, *Carcinogenesis* 17: 569-576.

Shu, L. et P.F. Hollenberg. 1997. Alkylation of cellular macromolecules and target specificity of carcinogenic nitrosodialkylamines: metabolic activation by cytochromes P450 2B1 and 2E1, *Carcinogenesis* 18(4): 801-810.

Smith, J. 1999. Communication personnelle (courriel du 10 novembre 1999). Division des affaires réglementaires et des innovations, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire, Santé Canada.

Souliotis, V.L., S. Chhabra, L.M. Anderson et S.A. Kyrtopoulos. 1995. Dosimetry of O^6-methylguanine in rat DNA after low-dose, chronic exposure to *N*-nitrosodimethylamine (NDMA). Implications for the mechanism of NDMA hepatocarcinogenesis, *Carcinogenesis* 16: 2381-2387.

Spiegelhalder, B. et R. Preussmann. 1984. Contamination of toiletries and cosmetic products with volatile and nonvolatile *N*-nitroso carcinogens, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 108: 160-163.

Spiegelhalder, B., G. Eisenbrand et R. Preussmann. 1980. « Occurrence of volatile nitrosamines in food: A survey of the West German market ». *In :* A. Walker, L. Griciute, M. Castegnaro et M. Borzsonyi (éd.), *N-Nitroso compounds: Analysis, formation and occurrence*, CIRC, publication scientifique n° 31: 467-479.

Stehlik, G., O. Richter et H. Altmann. 1982. Concentration of dimethylnitrosamine in the air of smoke-filled rooms, *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 6: 495-500.

Swann, P.F., A.M. Coe et R. Mace. 1984. Ethanol and dimethylnitrosamine and diethylnitrosamine metabolism and disposition in the rat. Possible relevance to the influence of ethanol on human cancer incidence, *Carcinogenesis* 5(10): 1337-1343.

Swenberg, J.A., D.G. Hoel et P.N. Magee. 1991. Mechanistic and statistical insight into the large carcinogenesis bioassays on *N*-nitrosodiethylamine and *N*-nitrosodimethylamine, *Cancer Res.* 51: 6409-6414.

Taguchi, V.Y. 1998. Communication personnelle. Direction des services de laboratoire, ministère de l'Environnement de l'Ontario.

Taguchi, V.Y., S.W.D. Jenkins, D.T. Wang, J.-P.F.P. Palmentier et E.J. Reiner. 1994. Determination of *N*-nitrosodimethylamine by isotope dilution, high-resolution mass spectrometry, *Can. J. Appl. Spectrosc.* 39: 87-93.

Tanaka, A., A. Hisanaga, T. Inamasu, M. Hirata et N. Ishinishi. 1988. A comparison of the carcinogenicity of *N*-nitrosodiethylamine and *N*-nitrosodimethylamine after intratracheal instillation into Syrian golden hamsters, *Food Chem. Toxicol.* 26: 847-850.

Tate, R.L., III et M. Alexander. 1975. Stability of nitrosamines in samples of lake water, soil, and sewage, *J. Natl. Cancer Inst.* 54: 327-330.

Tates, A.D., I. Neuteboom, M. Hofker et L. den Engelse. 1980. A micronucleus technique for detecting clastogenic effects of mutagens/carcinogens (DEN, DMN) in hepatocytes of rat liver *in vivo*, *Mutat. Res.* 74: 11-20.

Tates, A.D., I. Neuteboom, N. de Vogel et L. den Engelse. 1983. The induction of chromosomal damage in rat hepatocytes and lymphocytes. I. Time-dependent changes of the clastogenic effects of diethylnitrosamine, dimethylnitrosamine and ethyl methanesulfonate, *Mutat. Res.* 107: 131-151.

Tates, A.D., I. Neuteboom, A.H.M. Rotteveel, N. de Vogel, G.J. Menkveld et L. den Engelse. 1986. Persistence of preclastogenic damage in hepatocytes of rats exposed to ethylnitrosourea, diethylnitrosamine, dimethylnitrosamine and methyl methanesulfonate. Correlation with DNA *O*-alkylation, *Carcinogenesis* 7: 1053-1058.

Terao, K., T. Aikawa et K. Kera. 1978. A synergistic effect of nitrosodimethylamine on sterigmatocystin carcinogenesis in rats. *Food Cosmet. Toxicol.* 16: 591–596.

Terracini, B., G. Palestro, M.R. Gigliardi et R. Montesano. 1966. Carcinogenicity of dimethylnitrosamine in Swiss mice, *Br. J. Cancer* 20: 871-876.

Thomas, R.G. 1982. « Volatilization from water ». *In :* W.J. Lyman, W.F. Reehl et D.H. Rosenblatt (éd.), *Handbook of chemical property estimation methods*, McGraw-Hill, New York (N.Y.), p. 15-27.

Tinwell, H, P.A. Lefevre et J. Ashby. 1994. Mutation studies with dimethyl nitrosoamine in young and old *lac I* transgenic mice, *Mutat. Res.* 307: 501-508.

Tomkins, B.A. et W.H. Griest. 1996. Determinations of *N*-nitrosodimethylamine at part-per-trillion concentrations in contaminated groundwaters and drinking waters featuring carbon-based membrane extraction disks, *Anal. Chem.* 68: 2533-2540.

Tomkins, B.A., W.H. Griest et C.E. Higgins. 1995. Determination of *N*-nitrosodimethylamine at part-per-trillion levels in drinking waters and contaminated groundwaters, *Anal. Chem.* 67: 4387-4395.

Tricker, A.R. et R. Preussmann. 1992. Volatile *N*-nitrosamines in mainstream cigarette smoke: occurrence and formation, *Clin. Invest.* 70: 283-289.

Tricker, A.R., B. Pfundstein, E. Theobald, R. Preussmann et B. Spiegelhalder. 1991a. Mean daily intake of volatile *N*-nitrosamines from foods and beverages in West Germany in 1989–1990, *Food Chem. Toxicol.* 29(11): 729-732.

Tricker, A.R., C. Ditrich et R. Preussmann. 1991b. *N*-Nitroso compounds in cigarette tobacco and their occurrence in the mainstream tobacco smoke, *Carcinogenesis* 12(2): 257-261.

Tsutsumi, M., Y. Matsuda et A. Takada. 1993. Role of ethanol-inducible cytochrome P-450 2E1 in the development of hepatocellular carcinoma by the chemical carcinogen, *N*-nitrosodimethylamine, *Hepatology* 18: 1483-1489.

Uibu, J., O. Tauts, A. Levin, N. Shimanovskaya et R. Matto. 1996. *N*-Nitrosodimethylamine, nitrate and nitrate-reducing microorganisms in human milk, *Acta Paediatr.* 85: 1140-1142.

U.K. MAFF (ministère de l'Agriculture, des pêches et de l'Alimentation du Royaume-Uni). 1992. *Nitrate, nitrite and N-nitroso compounds in foods — Second Report*. The 32nd Report of the Steering Group on Chemical Aspects of Food Surveillance. HMSO, Londres (R.-U.), 77 p. (Food Surveillance Paper n° 32l; ISSN 0141-8521).

U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency). 1984. *EPA Method Study 17, Method 607 (Nitrosamines)*, Quality Assurance Branch, Environmental Monitoring and Support Laboratory, Cincinnati (Ohio) (EPA-600/4-84-051; PB84207646).

Vermeer, I.T.M., D.M.F.A. Pachen, J.W. Dallinga, J.C.S. Kleinjans et J.M.S. van Maanen. 1998. Volatile *N*-nitrosamine formation after intake of nitrate at the ADI level in combination with an amine-rich diet, *Environ. Health Perspect.* 106(8): 459-463.

Volmer, D.A., J.O. Lay, Jr., S.M. Billedeau et D.L. Vollmer. 1996. Detection and confirmation of *N*-nitrosodialkylamines using liquid chromatography–electrospray ionization coupled on-line with a photolysis reactor, *Anal. Chem.* 68: 546-552.

Von Rappard, E., G. Eisenbrand et R. Preussmann. 1976. Selective detection of *N*-nitrosamines by gas chromatography using a modified microelectrolytic conductivity detector in the pyrolytic mode, *J. Chromatogr.* 124: 247-255.

Wang, X., T. Suzuki, T. Itoh, M. Honma, A. Nishikawa, F. Furukawa, M. Takahashi, M. Hayashi, T. Kato et T. Sofuni. 1998. Specific mutational spectrum of dimethylnitrosamine in the *lacI* transgene of Big Blue® C57BL/6 mice, *Mutagenesis* 13: 625-630.

Webb, K.S., T.A. Gough, A. Carrick et D. Hazelby. 1979. Mass spectrometric and chemiluminescent detection of picogram amounts of *N*-nitrosodimethylamine, *Anal. Chem.* 51: 989-992.

Webb, K.S., B.J. Wood et T.A. Gough. 1983. The effect of the intake of a nitrosatable drug on the nitrosamine levels in human urine, *J. Anal. Toxicol.* 7: 181-184.

Webster, R.P., M.D. Gawde et R.K. Bhattacharya. 1996. Protective effect of rutin, a flavonol glycoside, on the carcinogen-induced DNA damage and repair enzymes in rats, *Cancer Lett.* 109: 185-191.

Wild, D. 1978. Cytogenetic effects in the mouse of 17 chemical mutagens and carcinogens evaluated by the micronucleus test, *Mutat. Res.* 56: 319-327.

Wright, S. 1999. Communication personnelle (courriel du 15 juillet 1999, sur le sujet suivant : *Product Safety Laboratory Method C-24 for determining nitrosamines in pacifiers and bottle nipples and cyclical enforcement policy*), Laboratoire de la sécurité des produits, Bureau de la sécurité des produits, Direction générale de la protection de la santé, Santé Canada, Ottawa (Ont.).

Yamamoto, M., T. Yamada et A. Tanimura. 1980. Volatile nitrosamines in human blood before and after ingestion of a meal containing high concentrations of nitrate and secondary amines, *Food Cosmet. Toxicol.* 18: 297-299.

Yang, C.S., H. Ishizaki, M. Lee, D. Wade et A. Fadel. 1991. Deuterium isotope effect in the interaction of *N*-nitrosodimethylamine, ethanol, and related compounds with cytochrome P-450IIE1, *Chem. Res. Toxicol.* 4: 408-413.

ANNEXE A : Stratégies de recherche utilisées pour relever les données pertinentes

Effets sur l'environnement

Les données utiles à l'évaluation du caractère « toxique » de la NDMA pour l'environnement, au sens de la LCPE, ont été relevées dans des documents de synthèse, des ouvrages de référence ainsi qu'au moyen de recherches en ligne effectuées entre janvier et avril 1996 dans les bases de données suivantes : Aqualine (1984-1996), ASFA (*Aquatic Sciences and Fisheries Abstracts, Cambridge Scientific Abstracts*; 1984-1996), BIOSIS (*Biosciences Information Services*; 1984-1996), CAB (Offices agricoles du CAB-International; 1984-1996), CESARS (*Chemical Evaluation Search and Retrieval System*, Ministère de l'Environnement de l'Ontario et Michigan Department of Natural Resources; 1996), *Chemical Abstracts* (1984–1996), CHRIS (*Chemical Hazard Release Information System*; 1996), *Current Contents* (1993 - 15 janvier 1996), ELIAS (Système automatisé intégré des bibliothèques de l'Environnement, bibliothèque d'Environnement Canada, 1990 - février 1996), Enviroline (*R.R. Bowker Publishing Co.*;1984-1996), *Environmental Abstracts* (1975 - février 1996), *Environmental Bibliography* (*Environmental Studies Institute, International Academy* à Santa Barbara; 1984-1996), GEOREF (*Geo Reference Information System, American Geological Institute*; 1984-1996), HSDB (*Hazardous Substances Data Bank, U.S. National Library of Medicine*; 1984-1996), *Life Sciences* (*Cambridge Scientific Abstracts*; 1984-1996), NTIS (*National Technical Information Service*, U.S. Department of Commerce; 1984-1996), *Pollution Abstracts* (*Cambridge Scientific Abstracts, U.S. National Library of Medicine*; 1984-1996), POLTOX (*Cambridge Scientific Abstracts, U.S. National Library of Medicine*; 1990-1995), RTECS (*Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, U.S. National Institute for Occupational Safety and Health*; 1996), Toxline (*U.S. National Library of Medicine*; 1984-1996), TRI87–94 (*Toxic Chemical Release Inventory, U.S. Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances*; 1993), USEPA-ASTER (*Assessment Tools for the Evaluation of Risk, U.S. Environmental Protection Agency*; jusqu'au 21 décembre 1994), WASTEINFO (*Waste Management Information Bureau of the American Energy Agency*; 1973 - septembre 1995) et *Water Resources Abstracts* (*U.S. Geological Survey*, U.S. Department of the Interior; 1984-1996). Une enquête a été menée auprès des industries canadiennes, en vertu de l'article 16 de la LCPE (Environnement Canada, 1997c); dans le cadre de cette enquête, les entreprises qui atteignaient le seuil de déclaration de 10 g de NDMA par année devaient fournir l'information qu'elles avaient en leur possession sur les utilisations, les rejets, les concentrations environnementales, les effets, etc. de la NDMA. On s'est servi de *Reveal Alert* pour tenir un registre permanent des publications scientifiques actuelles traitant des effets potentiels de la NDMA sur l'environnement. Les données obtenues après le 31 août 1998 n'ont pas été prises en considération dans la présente évaluation.

Effets sur la santé

Pour trouver les données utiles à l'évaluation des risques potentiels de la NDMA pour la santé humaine, on a évalué les documents de synthèse existants du *U.S. Agency for Toxic Substances*

and Disease Registry (ATSDR, 1989), du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC, 1978) et du ministère de l'Environnement de l'Ontario (MEO, 1991), ainsi que des documents de synthèse préparés en vertu d'un contrat par *BIBRA Toxicology International* (1997, 1998). Afin de trouver des données toxicologiques supplémentaires, des recherches documentaires sur la NDMA ont été faites à partir du nom de la substance ou de son numéro de registre CAS, dans les bases de données suivantes : CCRIS (*Chemical Carcinogenesis Research Information System, U.S. National Cancer Institute*), Dialogue, EMIC (base de données de l'*Environmental Mutagen Information Center, Oak Ridge National Laboratory*) et EMICBACK (fichier rétrospectif de EMIC), ETICBACK (fichier rétrospectif de la base de données de l'*Environmental Teratology Information Center, U.S. Environmental Protection Agency* et *U.S. National Institute of Environmental Health Sciences*), GENETOX (*Genetic Toxicology, Office of Toxic Substances, U.S. Environmental Protection Agency*), HSDB, IRIS (*Integrated Risk Information System, U.S. Environmental Protection Agency*) et RTECS. Des recherches ont aussi été faites dans les bases de données ToxlinePlus (1985-1999) et Toxline (avant 1985), par nom, numéro de registre et principaux synonymes, ainsi que dans la base de données Toxlit (1981-1999) à partir du numéro de registre. Enfin, la base de données EMBASE a été consultée, pour la période 1981-1999, en utilisant le nom, le numéro de registre et les principaux synonymes, et en établissant un lien avec les données toxicologiques. En plus des sources d'information précitées, de nombreux fonctionnaires des ministères provinciaux et fédéraux et des représentants de différents secteurs industriels ont été contactés entre février et août 1996, en vue d'obtenir des données utiles sur l'exposition ou les effets.

Tableau 2 : Étude de la cancérogénicité chez les rats mâles[1]

Groupe d'exposition	Concentration de NDMA dans l'eau potable (mg/L)	Absorption estimative (mg/kg-m.c. par jour) [2]	Animaux présentant des tumeurs hépatiques (%) [3]		
			Carcinome	Angiosarcome	Cystadénome biliaire
1	0	0	1	1	1
2	0,033	0,001	2	0	4
3	0,066	0,003	2	0	4
4	0,132	0,005	4	2	4
5	0,264	0,011	2	4	4
6	0,528	0,022	6	0	2
7	1,056	0,044	10	2	2
8	1,584	0,065	13	2	8
9	2,112	0,087	10	13	13
10	2,640	0,109	25	13	23
11	3,168	0,131	29	29	27
12	4,224	0,174	33	21	25

13	5,280	0,218	58	6	29
14	6,336	0,261	60	15	40
15	8,448	0,348	77	6	29
16	16,896	0,697	88	6	4

[1] Brantom (1983); Peto *et al*. (1991a,b). Durant toute leur vie jusqu'au moment de leur mort naturelle, les animaux ont consommé de l'eau potable contenant les concentrations indiquées de NDMA. Les animaux ont été abattus et une autopsie a été pratiquée sur les animaux moribonds ou ceux présentant des modifications palpables du foie.

[2] Absorptions estimées par les auteurs (Peto *et al*., 1991b).

[3] Proportion d'animaux présentant des tumeurs, à chaque niveau de dose; n = 192 pour les témoins non exposés (groupe de traitement 1); n = 48 pour chaque niveau de dose (groupes de traitement 2 à 16) (Brantom, 1983).

Tableau 3 : Étude de la cancérogénicité chez les rats femelles[1]

Groupe d'exposition	Concentration de NDMA dans l'eau potable (mg/L)	Absorption estimative (mg/kg-m.c. par jour) [2]	Animaux présentant des tumeurs hépatiques (%) [3]		
			Carcinome	Angiosarcome	Cystadénome biliaire
1	0	0	1	1	2
2	0,033	0,002	0	2	2
3	0,066	0,005	0	0	8
4	0,132	0,010	4	2	0
5	0,264	0,019	4	0	6
6	0,528	0,038	10	2	10
7	1,056	0,076	6	4	15
8	1,584	0,115	10	2	71
9	2,112	0,153	10	6	69
10	2,640	0,191	8	2	83
11	3,168	0,229	13	6	92
12	4,224	0,306	15	4	90
13	5,280	0,382	25	0	85

14	6,336	0,459	38	0	69
15	8,448	0,612	69	6	33
16	16,896	1,224	73	10	8

[1] Brantom (1983); Peto *et al*. (1991a,b). Durant toute leur vie jusqu'à leur mort naturelle, les animaux ont consommé de l'eau potable contenant les concentrations indiquées de NDMA. Les animaux ont été abattus et une autopsie a été pratiquée sur les animaux moribonds ou ceux présentant des modifications palpables du foie.

[2] Absorptions estimées par les auteurs (Peto *et al*., 1991b).

[3] Proportion d'animaux présentant des tumeurs, à chaque niveau de dose; n = 192 pour les témoins non exposés (groupe de traitement 1); n = 48 pour chaque niveau de dose (groupes de traitement 2 à 16) (Brantom, 1983).

Tableau 4 : Estimations raisonnablement les plus pessimistes de l'absorption journalière de NDMA par le grand public, au Canada

Milieu	Estimations raisonnablement les plus pessimistes de l'absorption journalière de NDMA (µg/kg-m.c. par jour)					
	0–0,5 an [1]	0,5–4 ans [2]	5–11 ans [3]	12–19 ans [4]	20–59 ans [5]	60 ans+ [6]
Air[7]	0,0005–0,005	0,001–0,011	0,0008–0,009	0,0004–0,005	0,0004–0,004	0,0003–0,004
Eau[8]	0,0013–0,004	0,0006–0,002	0,0004–0,001	0,0002–0,001	0,0003–0,001	0,0003–0,001
Aliments[9,10]	0,0004–0,001[11]	0,0065–0,016	0,0045–0,011	0,0036–0,009	0,0043–0,011	0,0036–0,009
Sous-total	0,0022–0,010[12]	0,0081–0,029	0,0057–0,021	0,0042–0,015	0,005–0,016	0,0042–0,014
Air intérieur – Fumée de tabac ambiante[13]	0,06	0,13	0,10	0,06	0,05	0,04
Eau souterraine[14]	0,14–0,31	0,06–0,13	0,05–0,10	0,03–0,06	0,03–0,06	0,03–0,06
Bière[15]				<0,0002	0,0009	<0,0004
Shampoing[16]				0,00002	0,00002	0,00002

1 Selon les hypothèses suivantes : poids : 7,5 kg; ingestion de liquide : 0,8 L/jour d'eau du robinet (incorporée au lait maternisé) et respiration : 2,1 m^3 d'air par jour (EHD, 1998).

2 Selon les hypothèses suivantes : poids : 15,5 kg; ingestion de liquide : 0,7 L/jour d'eau du robinet et respiration : 9,3 m^3 d'air par jour (EHD, 1998).

3 Selon les hypothèses suivantes : poids : 31,0 kg; ingestion de liquide : 1,1 L/jour d'eau du robinet et respiration : 14,5 m^3 d'air par jour (EHD, 1998).

4 Selon les hypothèses suivantes : poids : 59,4 kg; ingestion de liquide : 1,2 L/jour d'eau du robinet et respiration : 15, 8m^3 d'air par jour (EHD, 1998).

5 Selon les hypothèses suivantes : poids : 70,9 kg; ingestion de liquide : 1,5 L/jour d'eau du robinet et respiration : 16,2 m^3 d'air par jour (EHD, 1998).

6 Selon les hypothèses suivantes : poids : 72,0 kg; ingestion de liquide : 1,6 L/jour d'eau du robinet et respiration : 14,3 m^3 d'air par jour (EHD, 1998).

7 Ces estimations raisonnablement les plus pessimistes de l'absorption par inhalation sont basées sur des mesures à court terme de la NDMA dans l'air extérieur, prises à proximité de sources ponctuelles libérant des rejets dans l'atmosphère, en Ontario. Les estimations minimales sont basées sur la limite inférieure de détection (soit 0,0017 $\mu g/m^3$) pour des périodes de mesure moyennes d'une demi-heure, par analyseur de gaz atmosphérique à l'état de traces (TAGA), à Kitchener (Ontario), en 1992 (MEO, 1992a). Les estimations maximales sont basées sur la concentration moyenne tronquée (soit 0,019 $\mu g/m^3$) pour des périodes moyennes d'une demi-heure pour la mesure de NDMA par TAGA (n = 74) à Elmira et à Kitchener (Ontario) (MEO, 1990, 1992a). Dans les cas où la NDMA n'a pas été décelée, des concentrations équivalentes à la moitié des limites de détection appropriées ont été présumées comme moyennes après une demi-heure. On a supposé que la population serait exposée à des concentrations similaires pendant 24 heures et que les concentrations dans l'air intérieur seraient identiques à celles de l'air extérieur, dans le voisinage immédiat des sources ponctuelles.

8 Ces estimations raisonnablement les plus pessimistes de l'absorption par ingestion d'eau potable sont basées sur les concentrations de NDMA mesurées dans l'eau potable en Ontario. Les estimations minimales sont basées sur la concentration moyenne (soit 0,012 µg/L) pour 20 échantillons prélevés dans quatre stations d'épuration de l'Ontario, où les concentrations élevées de NDMA ont été attribuées à l'usage d'un prémélange de polyamine et d'alun (MEEO, 1996) pour le traitement de l'eau. Les estimations maximales sont basées sur la concentration maximale (soit 0,04 µg/L) dans ces 20 échantillons, laquelle a été mesurée à la station d'épuration de Huntsville (Ontario) (MEEO, 1996).

9 Les taux de consommation quotidienne (c.-à-d. grammes/personne par jour) de 181 aliments, pour six groupes d'âge de Canadiens (EHD, 1998), ont servi de base au calcul des estimations raisonnablement les plus pessimistes de l'absorption quotidienne de NDMA par l'ingestion d'aliments. Au Canada, la NDMA a été décelée dans 10 produits alimentaires pour lesquels les taux de consommation quotidienne sont connus. (L'absorption par un 11^e aliment [la bière] n'est pas incluse dans ces estimations de l'absorption.) Les concentrations maximales de NDMA déclarées pour chacun des 10 aliments (Sen *et al.*, 1978, 1979, 1980b, 1985) ont été choisies pour calculer les estimations maximales de l'absorption par des aliments, pour les six groupes d'âge. On a présumé que la concentration de NDMA dans les 171 autres aliments était nulle.

10 Les concentrations maximales dans chacun des 10 aliments (dont il est question à la note 9) ont été réduites en proportion de la fréquence de détection de la NDMA dans l'aliment, pour calculer les estimations minimales de l'absorption par des aliments pour les six groupes d'âge (EHD, 1998). Le nombre d'échantillons de chacun des 10 aliments varie de 2 (pour le fromage cottage) à 55 (pour le porc fumé). La fréquence de détection de la NDMA dans les 10 aliments a été calculée et celle-ci variait de 25 % à 100 %. On a présumé que la concentration de NDMA dans les 171 autres aliments était nulle.

[11] Les estimations de l'absorption de NDMA par les jeunes enfants sont basées sur l'hypothèse selon laquelle ces enfants consomment des aliments prêts à servir dans les proportions indiquées dans EHD (1998).

[12] L'absorption journalière totale de NDMA par les jeunes enfants est surestimée, car on présume que ces enfants consomment à la fois du lait maternisé (reconstitué par l'ajout d'eau potable) et des aliments prêts à servir sur une base quotidienne.

[13] Sur la base de l'hypothèse voulant que la population respire pendant 21 heures par jour (EHD, 1998) l'air intérieur contaminé par la fumée de tabac ambiante contenant de la NDMA selon la concentration maximale déclarée (0,24 µg/m^3), mesurée dans un bar aux États-Unis (Brunnemann et Hoffmann, 1978).

[14] D'après les concentrations minimale (1,3 µg/L) et maximale (2,9 µg/L) de NDMA, mesurées dans l'eau de puits à Elmira (Ontario) (ECO LOGIC, 1989), par suite de la contamination des eaux souterraines par une installation industrielle située à proximité, et d'après le *taux quotidien moyen de consommation d'eau (EHD, 1998).*

[15] D'après la plus récente concentration maximale (0,59 µg/L) de NDMA mesurée dans la bière canadienne (Sen *et al.*, 1996) et le taux quotidien moyen de consommation de bière selon EHD (1998).

[16] Absorption cutanée seulement. Ces estimations sont basées sur la limite réglementaire canadienne (10 µg/kg) quant au taux admissible de nitrosamines dans les produits d'hygiène et de beauté (Green, 1995). C'est le shampoing qui a été choisi car, de tous ces produits, c'est dans un shampoing en Allemagne qu'on a décelé la plus forte concentration de NDMA (24 µg/kg) (Spiegelhalder et Preussmann, 1984). L'absorption cutanée a été estimée au moyen d'une méthode généralisée faisant appel à des scénarios d'utilisation des produits (ECETOC, 1994).

Tableau 5 : Données sur la cancérogénicité hépatique chez des rats mâles utilisés pour la modélisation

Carcinome		Angiosarcome		Cystadénome biliaire	
Absorption (mg/kg-m.c. par jour)	**Incidence**	**Absorption (mg/kg-m.c. par jour)**	**Incidence**	**Absorption (mg/kg-m.c. par jour)**	**Incidence**
0	2/192	0	2/192	0	2/192
0,0020	2/96	0,002	0/96	0,0020	4/96
0,0080	3/96	0,005	1/48	0,0080	4/96
0,0330	4/96	0,011	2/48	0,0330	2/96
0,0760	11/96	0,022	0/48	0,0760	10/96
0,1200	26/96	0,044	1/48	0,1200	24/96
0,1960	44/96	0,065	1/48	0,1960	26/96
0,3045	66/96	0,087	6/48	0,3045	33/96
		0,109	6/48		
		0,131	14/48		

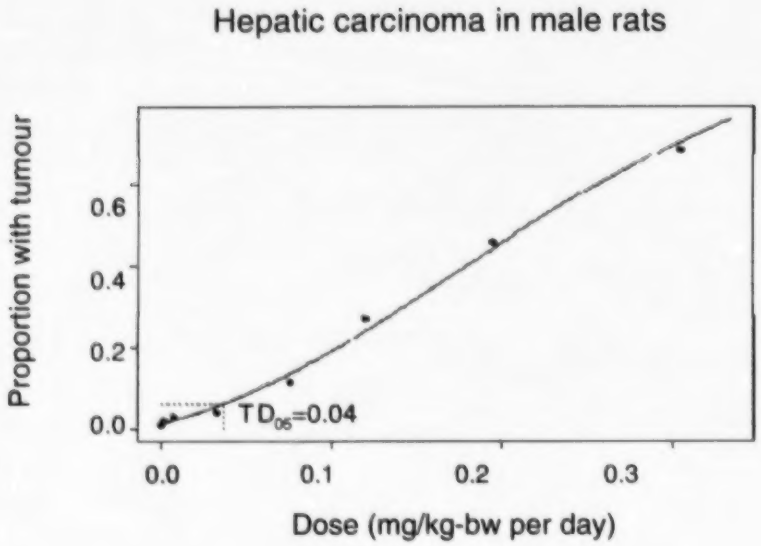
Tableau 6 : Données sur la cancérogénicité hépatique chez des rats femelles utilisés pour la modélisation

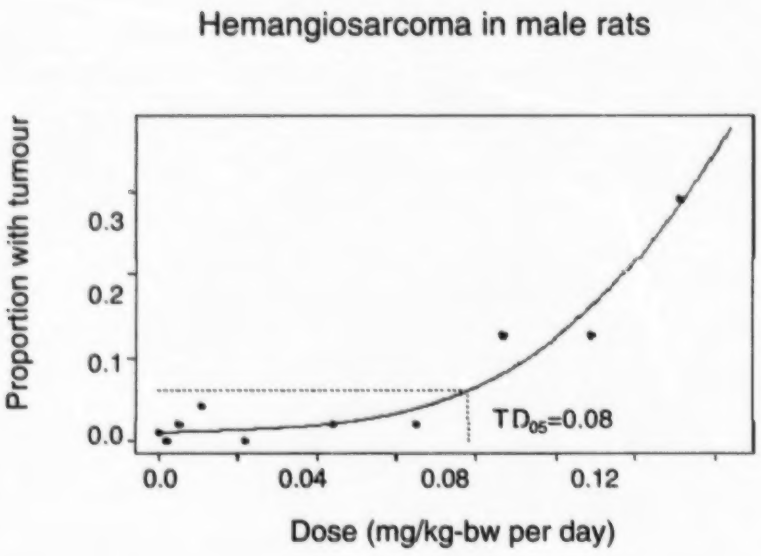
Carcinome		Cystadénome biliaire	
Absorption (mg/kg-m.c. par jour)	**Incidence**	**Absorption (mg/kg-m.c. par jour)**	**Incidence**
0	2/192	0	4/192
0,0035	0/96	0,002	1/48
0,0145	4/96	0,005	4/48
0,057	8/96	0,010	0/48
0,134	10/96	0,019	3/48
0,210	10/96	0,380	5/48
0,344	19/96	0,760	7/48
0,459	18/48	0,115	34/48
0,612	33/48		

Tableau 7 : DT_{05} de la NDMA

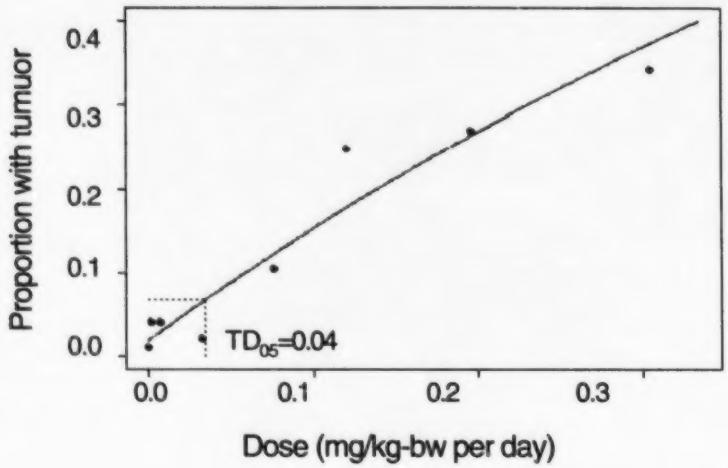
	DT_{05} (µg/kg-m.c. par jour)	***L.i.c.* à 95 % des DT_{05}**	**Chi carré**	**df**	**Valeur de *p***
Rats mâles					
Carcinome hépatique	38	24	2,17	5	0,82
Angiosarcome hépatique	78	48	7,67	6	0,26
Cystadénome biliaire hépatique	35	29	10,25	6	0,11
Rats femelles					
Carcinome hépatique	82	61	7,36	5	0,19
Cystadénome biliaire hépatique	34	18	7,036	5	0,22

Figure 2 : DT_{05} de la NDMA

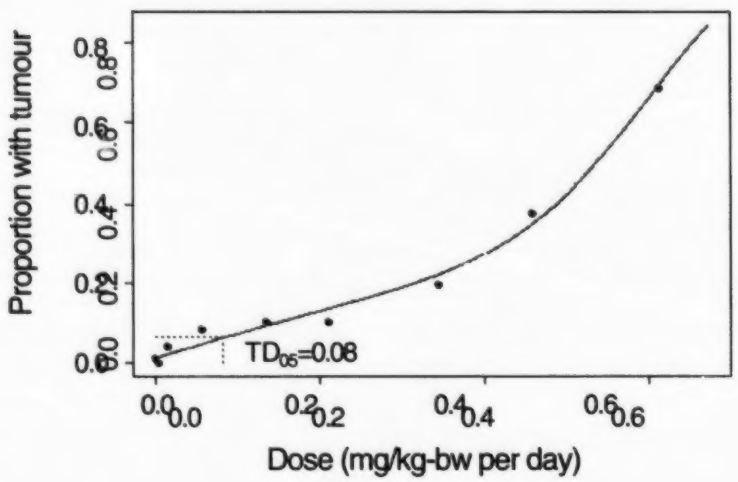


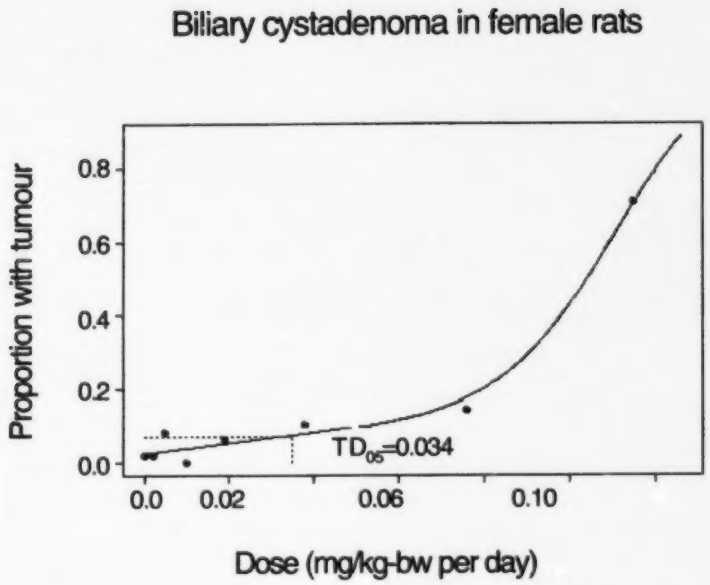


Biliary cystadenoma in male rats



Hepatic carcinoma in female rats




Biliary cystadenoma in female rats
Proportion with tumour
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
TD05=0.034
0.0
0.02
0.06
0.10
Dose (mg/kg-bw per day)